

**CIRCADIANE UND ULTRADIANE
RHYTHMEN IM EEG
EPILEPTISCHER KLEINKINDER**

Helmut Arbogast

Aus dem Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin
der Universität München

Vorstand: Prof. Dr.med. Dr. h.c. Th. Hellbrügge

CIRCADIANE UND ULTRADIANE RHYTHMEN
IM EEG EPILEPTISCHER KLEINKINDER

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der

Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Helmut Arbogast

aus

München

Jahr

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.med.Dr.h.c. Th. Hellbrügge

Mitberichterstatter:

Dekan: Prof.Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 29. April 1986

I N H A L T

1.	EINLEITUNG	5
2.	LITERATURÜBERSICHT	8
2.1	Theorie der Elektroenzephalographie	8
2.1.1	Bedeutung der Elektroenzephalographie	8
2.1.2	Entstehungsmechanismus des EEG	9
2.1.3	Terminologie	10
2.2	Theorie der Epilepsie	11
2.2.1	Einführung	11
2.2.2	Definitionen	12
2.2.3	Klassifikation	12
2.2.4	Pathogenese	14
2.2.5	BNS-Krämpfe	16
2.3	Theorie der Chronobiologie	21
2.3.1	Definition und allgemeine Grundlagen	21
2.3.2	Terminologie	22
2.3.3	Entwicklungschronobiologie	30
2.3.4	Zyklische Aspekte bei Epilepsie und im EEG	31
3.	METHODIK	33
3.1	Patientenauswahl	33
3.2	Methodik der polygraphischen Ableitung	34
3.2.1	Vorbemerkungen	34
3.2.2	Ableitung des Elektroenzephalogramms	35
3.2.3	Ableitung des Elektrokardiogramms	38
3.2.4	Ableitung des Elektrookulogramms	39

3.2.5	Verhaltensbeobachtung	40
3.2.6	Datenaufzeichnung auf Analog- und Digitalband	42
3.3	Statistische Analyse	44
4.	ERGEBNISSE	53
4.1	Kasuistik und Einzelauswertungen	53
4.2	Zusammenfassende Statistik	96
4.2.1	Klassifikation der Patienten	96
4.2.2	Auswertmodell	98
4.2.3	Unterschiede in den EEG-Frequenzbändern	99
4.2.4	EEG-Kanalunterschiede	100
4.2.5	Einfluß des Alters	101
4.2.6	Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen	103
4.3	Einflüsse der Medikation	112
4.4	Chronobiologie des Delta-Bandes	114
4.4.1	Lineare Rhythmometrie im Delta-Band	114
4.4.2	Vergleich mit Verhaltensparametern	116
5.	DISKUSSION	120
5.1	Alterseinfluß und Entwicklung eines Circadian- rhythmus	120
5.2	Chronobiologische Phänomene in Abhängigkeit vom klinischen Befund	122
5.3	Topische Phänomene	124
5.4	Medikationsbedingte Dysrhythmien	124
5.5	Klinische Implikationen	125

6. ZUSAMMENFASSUNG

127

7. LITERATURVERZEICHNIS

129

1. EINLEITUNG

Unser tägliches Leben verläuft - wie jeder an sich sicherlich bereits feststellen konnte - nicht linear ab, sondern sowohl unser Wohlbefinden als auch unsere Leistungsfähigkeit sind Schwankungen unterworfen. Bei genauerer Betrachtung lassen sich Gesetzmäßigkeiten dieser Schwankungen erkennen, die sich als Periodizitäten verschiedener Länge identifizieren lassen: Einige vollziehen sich in Intervallen von wenigen Stunden, andere im Tagesrhythmus, wieder andere in längeren Abständen. Objektivierbar werden diese subjektiven Schwankungen durch rhythmische Veränderungen in fast allen meßbaren Körperfunktionen.

Diese rhythmischen Veränderungen finden seit mehr als drei Dekaden Beachtung in der chronobiologischen Forschung. Die Entwicklung der Computertechnologie in den vergangenen Jahren hat die Durchführbarkeit chronobiologischer Methoden in der Auswertung komplexen Datenmaterials entscheidend erleichtert und der breiteren Anwendung im klinischen Bereich zugänglich gemacht.

Chronobiologische Phänomene in der Kindheit sind zum großen Teil Gegenstand des Reifungsprozesses. Deshalb müssen die Parameter des chronobiologischen Rhythmusspektrums bei Kindern als dynamische Faktoren angesehen werden, die von altersbedingten Veränderungen abhängen. Bis heute haben viele Studien im Bereich der Entwicklungschronobiologie hauptsächlich physiologische Variable, wie beispielsweise Herzfrequenz, Blutdruck, Stoffwechsel, aber auch Aspekte des Verhaltens untersucht (s. 2.3.3). Die klinische Relevanz circadianer und ultradianer Dysrhythmien einer Körperfunktion ist jedoch in den meisten Fällen von großer Bedeutung (SCHEVING et al., 1974, 95; HALBERG, 1978, 35), insbesondere bei chronischen Krankheitsverläufen.

Eine der häufigsten chronischen Krankheiten ist die Epi-

lepsie. Etwa 0,5% aller Menschen leiden an epileptischen Anfällen. Die Hälfte aller Anfallskranken sind Kinder. In der letzten Zeit wurden bemerkenswerte Fortschritte im Verständnis und der Behandlung von Epilepsie gemacht. Die Elektroenzephalographie ermöglicht es heute, die Krankheit schon in ihren Anfängen zu diagnostizieren, es lassen sich die einzelnen Anfallsformen bestimmten elektroenzephalographischen Phänomenen zuordnen und somit schärfer gegeneinander abgrenzen. Dadurch wird zugleich die Grundlage für eine differenzierte Therapie geschaffen.

Dennoch ist das Krankheitsbild der Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe (BNS-Krämpfe) - synonym: Propulsiv-Petit Mal, infantile Spasmen, West-Syndrom; - nach wie vor unter den kindlichen Epilepsieformen das mit der schlechtesten Prognose. Trotz der Entwicklung moderner Therapieformen, in erster Linie mit ACTH, Corticosteroiden, Clonazepam und Phenobarbital, ist es bis heute nicht gelungen, die Gesamtprognose wesentlich zu bessern, selbst wenn die Anfälle therapeutisch unter Kontrolle gebracht worden sind, und die EEG-Befunde sich normalisiert haben. Nur etwa 10% der Patienten zeigen eine normale psychische Weiterentwicklung (MATTHES, 1975, 78). Da allerdings BNS-Krämpfe häufig mit anderen hirnorganischen Läsionen vergesellschaftet sind, und ein Übergang in myoklonisch-astatische Anfälle nicht selten ist, erklärt sich die schlechte Gesamtprognose.

Die zyklischen Veränderungen der Anfallshäufigkeit und des menschlichen EEG - sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern - waren bereits Gegenstand verschiedener Forschungsprojekte. Jedoch die klinischen Aspekte frühkindlicher Epilepsien wurden bisher kaum im chronobiologischen Kontext behandelt. Doch gilt es auf der anderen Seite für Neuropädiater als eine wohlbekannte Tatsache, daß retardierte Kinder mit schweren Epilepsieformen an drastischen Verhaltensdysrhythmien leiden, vor allem den Schlaf-Wach-Rhythmus betreffend. Ebenfalls stellt der Therapeut eine beträchtliche Korrelation solcher Störungen mit

der jeweiligen Therapie fest, insbesondere mit dem Beginn oder dem Wechsel der medikamentösen Behandlung, die fast sofortige Veränderungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, des Ruhe-Aktivitäts-Rhythmus und anderer Zyklen bewirkt.

In der Planung dieser Arbeit stand die Untersuchung der chronobiologischen Rhythmen im EEG epileptischer Kleinkinder im Mittelpunkt. Vor allem erscheint es vordringlich, die circadianen und ultradianen Variationen zu erfassen, sowie in der Auswertung dieser Variationen die oben erwähnten Dysrhythmien auch im EEG nachzuweisen. Von besonderem Interesse ist die Frage, welche Einflußfaktoren für diese Dysrhythmien verantwortlich sein können. Die verschiedenen Epilepsieformen und -schweregrade scheinen einen dieser Faktoren darzustellen. Ebenso wie sich auch die Frage nach dem Alterseinfluß stellt, wird man die Art und das Dosierungsschema der antikonvulsiven Medikation als Variable heranziehen müssen. Die Abhängigkeit von der Topologie der Hirnstrukturen kann näherungsweise durch die Wahl verschiedener EEG-Kanäle eruiert werden.

All diese Einflußfaktoren auf die chronobiologische Rhythmik des kindlichen EEG sollen in dieser Arbeit mittels eines multivariaten Kovarianzanalysemodells untersucht werden. Hierzu wurden als Marker-Variable zwei EEG-Kanäle (temporal und occipital rechts) herangezogen.

Vor allem in Hinblick auf die Unterschiede der Delta-Aktivität bei den verschiedenen frühkindlichen Epilepsien und ihre Korrelation mit dem Schlaf (KUGLER, 1976, 68) schließt sich eine Analyse der chronobiologischen Variation des Delta-Bandes und ein Vergleich mit dem Schlafzyklus an.

2. LITERATURÜBERSICHT

2.1 Theorie der Elektroenzephalographie

2.1.1 Bedeutung der Elektroenzephalographie -

Die Entdeckung der Elektroenzephalographie durch Hans BERGER (1929, 9) brachte der Neurologie eines der wichtigsten diagnostischen Hilfsmittel zur Erkennung hirnnorgani-scher Störungen. Doch auch für Forschungszwecke konnte die Elektroenzephalographie in der Neurologie, Neurophysiologie, Neurochirurgie und Psychopharmakologie eingesetzt werden und viel zur Klärung wechselseitiger Beziehungen im Zentralnervensystem beitragen.

Die weitere Differenzierung der Elektroenzephalogramm-(EEG-) Diagnostik auf der einen Seite, wie aber auch die automatische Analyse und statistische Aufarbeitung von EEG-Daten scheinen die zukunftsweisenden Schritte zu sein. So sind bestimmte wissenschaftliche Fragen auch nur durch zu übersichtlichen Spektren, Topogrammen oder Chronogrammen zusammengesetzte EEG-Parameter zu beurteilen. Die klinische Bedeutung der visuell-manuellen Auswertung ist dadurch allerdings nicht in Frage gestellt (JUNG, 1953, 59; KUGLER, 1966, 68).

KUGLER (1966, 68), JUNG (1953, 59) und DUMERMUTH (1965, 19) geben einen Überblick über die geschichtliche Entwicklung der Elektroenzephalographie, an dieser Stelle sei auf eine diesbezügliche Erörterung verzichtet.

Informationen über apparative Besonderheiten können den

Veröffentlichungen von GIBBS (1950, 28), JUNG (1953, 59), SCHWARZER (1957, 99), DUMERMUTH (1965, 19), TÖNNIES (1961, 106), KUGLER (1966, 68), HECTOR (1979, 47) und NIEBLING (1980, 84) entnommen werden.

2.1.2 Entstehungsmechanismen des EEG -

Trotz zahlreicher experimenteller Arbeiten ist man bislang bei der Entstehung des EEG über Hypothesen nicht hinausgekommen. Jedoch brachte die moderne Neurophysiologie zahlreiche Erkenntnisse, die die Erklärungsmöglichkeiten einschränken (CHRISTIAN, 1982, 15). Diese verschiedenen theoretischen Vorstellungen seien nun im folgenden erläutert.

Dem gesamten ZNS sind von Außenreizen unabhängige Synchronrhythmen zu eigen. Diese werden allerdings erst dann im Hirnwellenbild sichtbar, ihre Frequenz und Amplitude meßbar, wenn Millionen von Neuronen sich gleichzeitig entladen. Hierbei handelt es sich ausschließlich um Hirnrindenzellen, die diese sogenannten Makrorhythmen erzeugen (CASPER, 1961, 14). Die Möglichkeit der Ableitung dieser Hirnströme auf der Kopfschwarte zeigt, daß sie in einer Ausdehnung (mehrere cm) im Kortex erzeugt werden müssen. Als gesichert gilt außerdem, daß die Spannungsquellen aller verschiedenen Wellen (delta-, theta-, alpha- und beta-) identisch sind (CHRISTIAN, 1982, 15). Man nimmt an, daß dafür die Dendritenverzweigungen in Frage kommen (JUNG, 1961, 60; 1963, 61; CASPER, 1961, 14; PURPURA u. GRUNDFEST, 1956, 92), da die Potentiale der Dendriten den EEG-Makropotentialen sehr ähnlich sind. In der Diskussion sind auch die präsynaptischen marklosen Fasern als Entstehungsquelle des EEG, da sie ubiquitär im Kortex vorkommen (JUNG, 1963, 61). Als Amplitudenveränderung der von den Dendriten aufgebauten Gleichspannung sieht CASPER (1957, 13) die Makropotentiale des EEG an. Je nach Lage zum Indifferenzniveau verändern

sich Polung, Verlauf und Amplitude der Makrowelle. Diskutiert werden außerdem Modelle, die einerseits die Neuroglia (KORNMÜLLER, 1958, 66), andererseits die Oszillationen des Gleichgewichts zweier entgegengesetzt gerichteter Gleichspannungskomponenten der Hirnrinde (JUNG, 1961, 60; 1963, 61) als Spannungsquelle zugrunde legen.

Allgemeine Anerkennung findet heute die Theorie von ANDERSEN und ANDERSSON (1968, 3), daß corticale Alpha-Rhythmen von subcorticalen Generatoren gesteuert werden. Ergänzend forderte LOPES DA SILVA 1973 (77) die Existenz hemmender "Filterneuronen" im Thalamus und stellte fest, daß auch cortico-corticale Bahnen über weiten Teilen des Gehirns Schrittmacherfunktionen bezüglich der Entwicklung eines Alpha-Rhythmus besitzen.

2.1.3 Terminologie -

Frequenzbereiche: In Anlehnung an einen Vorschlag von BERGER teilt man die Frequenzen in Bereiche ein, die mit griechischen Buchstaben bezeichnet werden.

Deltawellen	1,5 - 3/s
Thetawellen	4 - 7/s
Alphawellen	8 - 13/s
Betawellen	14 - 30/s

Subdeltawellen (unter 1,5/s) und Gammawellen (über 30/s) sind in der praktischen Elektroenzephalographie von geringerer diagnostischer Bedeutung (CHRISTIAN, 1982, 15).

Amplitude: Die durchschnittliche Amplitude der Alphawellen liegt bei etwa 50 Mikrovolt. Schnellere Wellen haben meist eine kleinere, langsamere Wellen eine größere Amplitude.

Rhythmus: Von einem (Delta-, Theta-, Alpha- oder Beta-) Rhythmus spricht man dann, wenn die entsprechenden Wellen sich in einem gewissen Zeitraum regelmäßig wiederholen. Bestimmte Rhythmen können Zeichen pathologischer Vorgänge sein (DOOSE et al., 1967, 18).

2.2 Theorie der Epilepsie

2.2.1 Einführung -

Die Periode der wissenschaftlichen und sozialen Beleuchtung der "heiligen Krankheit" Epilepsie begann in der Mitte des 19. Jahrhunderts, als H. JACKSON die Theorie aufstellte, daß Anfälle durch gelegentliche, überschießende und ungeordnete Entladungen in der grauen Substanz verursacht würden. Wissenschaftliche Fortschritte führten zu einem Verständnis der Störungen: 1. Entwicklung der modernen Neurologie, Neuroanatomie, Neuropathologie, Neuroradiologie und Neurophysiologie, 2. Entwicklung der Elektroenzephalographie (s. 2.1.), 3. Fortschritte in der Pharmakotherapie, 4. Entwicklung chirurgischer Behandlungsformen bei fokaler Epilepsie, 5. Entwicklung der Neurobiochemie, Elektronenmikroskopie und Elektroneurophysiologie, die die Erforschung der Anfallsmechanismen auf zelluläre Ebene bringen konnte. Trotz all dieser Entwicklungen hat der Kliniker noch immer das jahrhundertealte Problem der adäquaten Behandlung epileptischer Patienten. Die Wichtigkeit dieses Problems wird deutlich, sobald man sich bewußt macht, daß ca. 5% aller Kinder irgendwann im Leben einen Anfall hatten.

2.2.2 Definitionen -

Das Wort Epilepsie hat seinen Ursprung im Griechischen und heißt so viel wie erfasse, falle an (Fallsucht). Ein Anfall (Krampf) ist eine Phase von zerebraler Dysfunktion, verursacht durch abnorme, exzessive neuronale Entladungen im Gehirn, die durch unterschiedlichste Ursachen hervorgerufen werden können. Ein Anfall ist ein Symptom, keine Krankheit. Seine Manifestierung hängt von der Lokalisation der Entladung und ihrer Ausbreitung ab. So kann er sich manifestieren als eine Bewußtseinsveränderung, ein abnormes Gefühlserlebnis, ungeordnete motorische Aktivität (z.B. tonisch-klonische Kontraktionen) oder Störungen der vegetativen, intellektuellen und Verhaltens-Funktionen. Wenn die Anfälle sich wiederholen, spricht man vom Status epilepticus (GIBBS, 1950, 28). LENNOX (1960, 74) definierte Epilepsie als eine paroxysmale, zerebrale Dysrhythmie. Er betonte also nicht nur die abnormen Rhythmen, sondern auch ihr anfallsartiges Auftreten als essentielle Faktoren epileptischer Mißfunktion.

Der Ausdruck Krampf impliziert generalisierte oder weitgestreute abnorme motorische Aktivität als eine herausragende Komponente eines epileptischen Anfalls. Nicht alle Krämpfe sind epileptischer Natur und viele Epilepsieformen treten ohne Krämpfe in Erscheinung.

2.2.3 Klassifikation -

Im Jahr 1969 wurde von der Internationalen Liga gegen Epilepsie ein internationales Komitee geformt, das eine Klassifikation für epileptische Anfälle erstellte, deren zuletzt 1981 modifizierte Version in Tab. 2.1 dargestellt ist (DREYFUSS, 1981, 108).

Tabelle 2.1: Klassifikation der Epilepsie (COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY 1981, 108)

I. FOKALE (partielle) ANFÄLLE (lokal beginnende Anfälle)

A. Einfache fokale Anfälle (Syn.: einfach-fokale Anfälle; Bewußtsein nicht gestört)

1. mit motorischen Symptomen (inkl. Jackson-Anfälle)
2. mit somatosensorischen oder spezifischen sensorischen Symptomen (einfache Halluzinationen wie Kribbeln, Lichtblitze, Klingeln)
3. mit autonomen Symptomen (wie Erbrechen, Inkontinenz, Blässe, Schwitzen, Erröten)
4. mit psychischen Symptomen (mit dysphasischen, dysmnestischen, kognitiven und affektiven Symptomen, aber ohne Bewußtseinsstörung; sehr selten)

B. Komplexe fokale Anfälle (Syn.: komplex-fokale Anfälle, psychomotorische Anfälle; mit Störung des Bewußtseins, manchmal Beginn als einfacher fokaler Anfall)

1. Einfacher fokaler Anfall, gefolgt von einer Störung des Bewußtseins
2. Mit einer Bewußtseinsstörung zu Beginn

C. Fokale Anfälle, die sich zu generalisierten Anfällen, z.B. tonisch-klonischen Anfällen (Grand mal) entwickeln

II. GENERALISIERTE ANFÄLLE
(konvulsiv oder nicht-konvulsiv)

- A. 1. Absencen
2. Atypische Absencen
- B. Myoklonische Anfälle (inkl. Impulsiv-Petit mal)
- C. Klonische Anfälle
- D. Tonische Anfälle
- E. Tonisch-klonische Anfälle (Grand mal)
- F. Atonische Anfälle (inkl. Kombination von B und F als myoklonisch-astatische Anfälle)

III. UNKLASSIFIZIERBARE EPILEPTISCHE ANFÄLLE
(wegen unvollständiger Daten)

Eine vielfach verwendete, einfachere Einteilung wurde im Jahr 1970 von MERLIS (82) veröffentlicht. Vollständigkeitshalber ist diese Klassifikation in Tab. 2.2 dargestellt.

Tabelle 2.2: Klassifikation der Epilepsie (MERLIS, 1970, 82)

I. GENERALISIERTE EPILEPSIEN

1. Primär generalisierte Epilepsien (einschließlich Petit-mal- und Grand-mal-Anfälle)
2. Sekundär generalisierte Epilepsien
3. Unbestimmte generalisierte Epilepsien

II. FOKALE (LOKALE) EPILEPSIEN (einschließlich Jackson-, Temporallappen- und psychomotorischen Anfällen)

III. UNKLASSIFIZIERBARE EPILEPSIEN

2.2.4 Pathogenese -

Die übliche Erklärung in der Pathologie epileptogener Krankheiten ist eine strukturelle oder metabolische Störung im Gehirn, die sich zu Anfallsentladungen steigert. Eine typische epileptogene, kortikale Narbe besteht aus einer zentralen Zone, in der keine Nervenzelle überlebt hat und einer intermediären Zone, in der die überlebenden Zellen in ihrer Zahl vermindert werden und verschiedenen Stadien der Degeneration unterworfen sind. Eine intermediäre Zone umgibt auch einen Tumor oder eine andere strukturelle Läsion. In jedem Fall ist die Blutversorgung der intermediären Zone vermindert, und die untergehenden Zellen sind erregbar. Diese instabilen Zellen formen den epileptischen Herd (GAS-TAUT, 1969, 26).

Unabhängig von der Ätiologie und der Pathologie der zerebralen Läsion scheint der zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismus von Anfallsentladungen eine verlängerte

Depolarisation zu sein, mit konsequenter, hyperaktiver und hypersynchroner Entladung von abnormen Neuronen. Solch eine epileptische Entladung kann umschrieben sein, oder sie kann sich ausbreiten und so entfernte Neuronen erregen und verursachen, daß diese sekundär - oder in einigen Fällen unabhängig vom Primärherd - epileptogen werden (vgl. 2.2.3). Systemische Hypocalcämie, Anoxie, Hypokapnie und Pyridoxinmangel werden für beeinflussend auf die o.g. Basisfaktoren gehalten (O'DONOHUE, 1979, 87).

Die meisten epileptischen Anfälle erscheinen plötzlich und heftig, ohne scheinbare unmittelbare Ursache. Andererseits können viele Anfälle unter dem Einfluß von Triggerfaktoren auftreten. Das Erscheinen dieser Anfälle kann zyklisch sein und läßt so einen periodisch wiederkehrenden Triggermechanismus vermuten (LAIDLAW, 1976, 72).

Epilepsie ist bei Kindern viel verbreiteter als bei Erwachsenen. Das Auftreten oder Nichtauftreten klinischer Anfälle und elektrischer Dysrhythmie ist altersabhängig. So ist die Häufigkeit reiner Petit mal-Anfälle und der 3/s-EEG-Muster im Alter zwischen vier und zehn Jahren besonders hoch und nimmt mit zunehmendem Alter ab.

Anfälle, die im Alter unter zwei Jahren auftreten, lassen auf eine metabolische Störung oder einen zugrundeliegenden strukturellen Defekt des Gehirns schließen. Neugeborene neigen mehr zu wenig organisierten Bewegungen (zucken, zittern, schütteln) als zu tonisch-klonischen Konvulsionen. Solche Anfallsentladungen haben ihren Ursprung meist in subcorticalen Strukturen. Mit der Entwicklung des Gehirns treten differenziertere Anfallsmuster in den Vordergrund.

75 Prozent des strukturellen Wachstums des Gehirns findet in den ersten zwei Lebensjahren statt. Aus diesem Grund läßt sich postulieren: je jünger das Gehirn, desto empfindlicher ist es zu schädigen, desto weitreichender sind die resultierenden funktionellen Störungen (NIEDERMEYER, 1974, 85).

2.2.5 BNS-Krämpfe -

1841 beschrieb Dr. W.J. WEST (107) erstmals diese bis dahin unbekannte Epilepsieform an seinem eigenen Kind. Der typische Blitz-Nick-Salaam-Krampf wurde allerdings erst sehr viel später von GIBBS et al. (1954, 30) beschrieben und 1964 erschienen zwei Monographien (JEAVONS und BOWER, 1964, 56; GASTAUT et al., 1964, 25), die sich der Beschreibung dieser Anfälle widmeten. Die EEG-Veränderungen wurden von GIBBS und GIBBS (1952, 29) und das Ansprechen auf ACTH von SOREL und DUSAUCY-BAULOYE (1958, 101) erstmals erkannt.

2.2.5.1 Klinische Aspekte -

Klinisch zeigen BNS-Krämpfe plötzliche, bilateral-symmetrische Muskelkontraktionen. Üblicherweise treten mit dem Zucken der oberen Augenlider (B = Blitz-) simultane Flexorenspasmen im Genick (N = Nick-) und am Rumpf, sowie Flexion, Abduktion oder Adduktion der Extremitäten (S = Salaam-) auf. Dieses Muster kann variieren, ebenso können andere Anfallsformen gelegentlich bei Patienten mit BNS-Krämpfen auftreten. Im allgemeinen wird bei diesen Kindern eine gestörte psychosoziale Entwicklung mit einer ausgeprägten Verschlechterungstendenz bei Fortbestehen der Krämpfe beobachtet. Motorische Leistungen werden zu einem geringeren Grad beeinflusst als das Verhalten. Das männliche Geschlecht ist häufiger betroffen (O'DONOHUE, 1976, 86). Die Zeit des Einsetzens von BNS-Anfällen im Vergleich mit anderen frühkindlichen Epilepsien zeigt die Abb. 2.1.

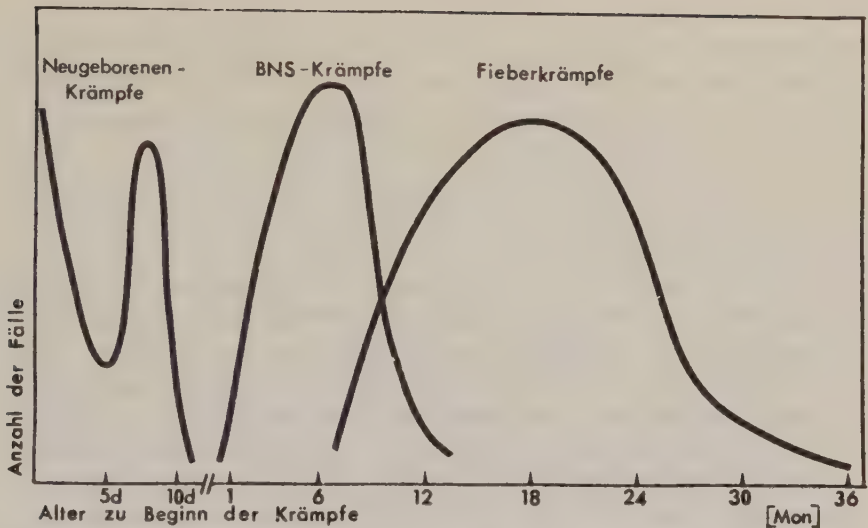


Abb. 2.1: Chronologie der Epilepsie im Säuglings- und Kleinkindesalter
(nach O'DONOHUE, 1979, 87)

2.2.5.2 Ätiologie -

BNS-Krämpfe repräsentieren eine unspezifische Reaktion des Gehirns auf schädigende Ereignisse, die pränatal stattfinden können und Folge einer Schwangerschaftskomplikation sein können, möglicherweise einem kongenitalen zerebralen Defekt oder einer intrauterinen Infektion folgen, aber auch bei einem "small for date"-Baby vorkommen. Perinatale Zwischenfälle, vor allem Sauerstoffmangel, sind ein häufiger Vorläufer der Störung. Nach der Geburt kann eine neonatale Meningitis das Gehirn schädigen, gefolgt von einem BNS-Anfallsleiden. Metabolische Störungen, wie beispielsweise eine unbehandelte Phenylketonurie, ebenso Hypoglykämie des Neugeborenen, möglicherweise verursacht durch unerkannte Leucinunverträglichkeit, können in derselben Weise Gehirnschäden verursachen (LACY und PENRY, 1976, 71). Weitere Ursachen können sein: Tuberöse Hirnsklerose und Fälle verbunden mit dreifacher Immunisierung (DPT-Impfung; PAMPIGLIONE und MOYNAHAN, 1976, 89). Diskutiert wird eine Prädisposition zum WEST-Syndrom durch Pertussis-Impfung (KULLENKAMPFF et al., 1974, 69). Ebenfalls berichten AICARDI et al. (1969, 1) von einer Verbindung zwischen Corpus

callosum-Agenesie, sowie atrophischen Gebieten im Chorion mit BNS-Anfällen, die auf das weibliche Geschlecht beschränkt sind und meist eine fatale Prognose besitzen.

2.2.5.3 Diagnose -

Die Diagnose eines BNS-Krampfleidens basiert auf klinischem Verdacht, unterstützt durch EEG-Untersuchung. Fast immer zeigt das EEG eine totale Disorganisation der Aufzeichnung mit nahezu kontinuierlichen Spike- und Polyspike-Entladungen, die, wenn sie beidseitig zu beobachten sind, das Bild der Hypsarrhythmie darstellen (s. Abb. 2.2). Wie bei den BNS-Krämpfen handelt es sich bei der Hypsarrhythmie um eine altersspezifische Abnormität, die bei schwer zerebralgeschädigten Kindern - ohne klinische Symptome infantiler Spasmen - in der selben Altersgruppe vorkommt. Hypsarrhythmie wird im Schlaf- und im Wachzustand beobachtet, ist jedoch meist häufiger im Schlaf; sie persistiert bis etwa zum Alter von drei Jahren und wird dann durch ein weniger disorganisiertes Muster abgelöst (FRIEDMANN und PAMPIGLIONE, 1971, 22). Einige Patienten zeigen Perioden eines normalen EEG zwischen den Hypsarrhythmie-Phasen (sogenannte "modifizierte" oder "Intervall"-Hypsarrhythmie), einige wenige sogar ein normales EEG, was die Prognose entscheidend verbessert (LOMBROSO und FEJERMAN, 1977, 76). Wichtigstes Merkmal der BNS-Krämpfe ist ihre Assoziierung mit mentaler Retardierung (O'DONOHUE, 1979, 87).

2.2.5.4 Therapie -

Die heutige Standardbehandlung von BNS-Anfallsleiden besteht meist aus einer Zweierkombination der in Tab. 2.3 angeführten Medikamente, die in der Regel auf drei Tagesdosen verteilt appliziert werden.

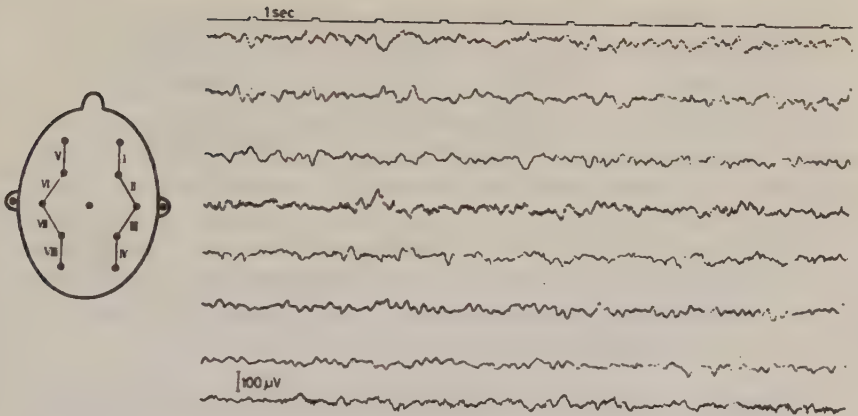


Abb. 2.2: Normales EEG eines fünf Monate alten Kindes; wach, Augen geöffnet (DUMMERMUTH, 1976, 19);

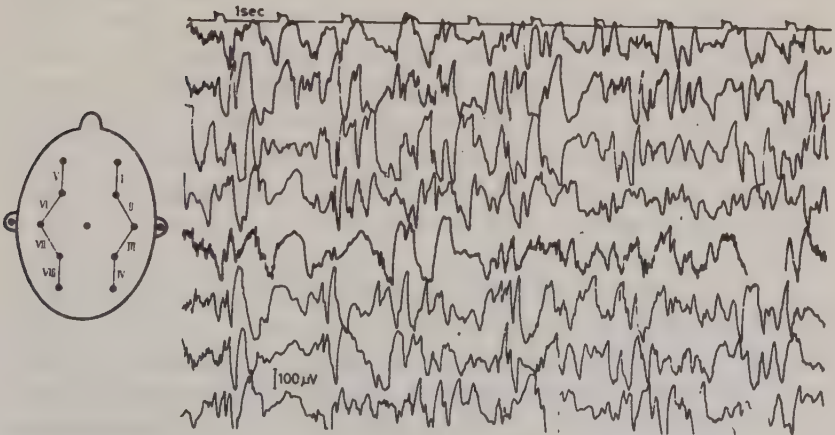


Abb. 2.3: EEG eines sechs Monate alten Mädchens; wach, Augen geöffnet; das EEG zeigt Hysarrhythmie. Auffällig sind die hochgespannte Aktivität und die häufigen Spike-Entladungen (DUMMERMUTH, 1976, 19).

Tabelle 2.3: Effektive therapeutische Blutspiegel von Antikonvulsiva bei kindlicher Epilepsie (nach PIPPENGER et al., 1978, 90)

Phenobarbital	64 - 172 $\mu\text{mol/l}$	(15 - 40 $\mu\text{g/ml}$)
Phenytoin	20 - 80 $\mu\text{mol/l}$	(5 - 20 $\mu\text{g/ml}$)
Primidon	37 - 50 $\mu\text{mol/l}$	(8 - 12 $\mu\text{g/ml}$)
Ethosuximid	283 - 708 $\mu\text{mol/l}$	(40 -100 $\mu\text{g/ml}$)
Carbamazepin	25 - 42 $\mu\text{mol/l}$	(6 - 10 $\mu\text{g/ml}$)
Clonazepam	0,095 -0,19 $\mu\text{mol/l}$	(0,03-0,06 $\mu\text{g/ml}$)
Na-Valproat	300 - 600 $\mu\text{mol/l}$	(50 -100 $\mu\text{g/ml}$)

Seit 1958 besteht eine Kontroverse über die Verwendung von ACTH in der Behandlung von BNS-Krämpfen. Prednisolon oder Dexamethason werden ebenfalls von einigen Autoren alternativ zu ACTH empfohlen (LACY und PENRY, 1976, 71).

Wie von BEDINI et al. (1985, 109) dargestellt, bietet ein neues Therapiekonzept mit γ -Globulinen vielversprechende Ansätze bei der Behandlung schwerer Epilepsieformen.

2.2.5.5 Prognose -

Die wohl informativste Studie, die sich mit der Langzeitprognose von BNS-Anfallsleiden auseinandersetzt, stammt von JEAVONS et al. (1973, 57), die 150 Kinder mit WEST-Syndrom über insgesamt 16 Jahre beobachtete (follow-up: 2-12 Jahre). Hierin wird als prognostisch entscheidendster Faktor für vollständige mentale Restitution der normale Entwicklungsstand vor Einsetzen der Krämpfe aufgeführt. Die Autoren sind nicht davon überzeugt, daß ACTH die Langzeitprognose entscheidend beeinflußt.

Die essentiellen pathologischen Veränderungen sind noch Objekt neuerer Forschungsstudien, so daß nicht mit Sicherheit gesagt werden kann, ob eine verminderte Anzahl von Synapsen bei bestimmten Cortisol-Blutkonzentrationen (O'DONOHUE, 1979, 87), oder eine Störung der Synaptogenese der Rindenreifung (KRISTT, 1976, 67) ursächlich für diese Epilepsieform sind.

2.3 Theorie der Chronobiologie

Dieses Kapitel setzt sich mit der Definition, den wichtigsten Grundlagen und der Terminologie der Chronobiologie auseinander, die zum Verständnis dieser Dissertation von Bedeutung sind. Außerdem werden bisher veröffentlichte Studien vorgestellt, die sich der für die Problematik dieser Arbeit bedeutsamen Entwicklungschronobiologie, sowie den zyklischen Aspekten der Epilepsie und des EEG gewidmet haben.

2.3.1 Definition und allgemeine Grundlagen -

Unter Chronobiologie versteht man die Wissenschaft, die sich mit der Untersuchung und objektiven Quantifizierung der Mechanismen biologischer Zeitstrukturen, einschließlich der rhythmischen Manifestierung des Lebens befaßt (HALBERG et al., 1977, 44).

Rhythmen* mit verschiedenen Frequenzen* werden in allen Stufen biologischer Zusammenschlüsse gefunden: Ökosystem, Bevölkerung, Gruppe, Individuum, Organsystem, Organ, Gewebe, Zelle und subzelluläre Struktur. Ihr ubiquitäres Vorkommen und ihre Wichtigkeit für das Überleben, sowohl des Individuums, als auch der Spezies, haben zu der Entwicklung einer speziellen Methodik geführt, die sich zum Ziel gesetzt hat, diese zeitlichen Charakteristika im Kontext der Entwicklung, des Wachstums und Alterns, bereits in einem neuen Zweig der Biologie, getrennt von Embryologie, Pädiatrie und Geriatrie, zu untersuchen (HALBERG, 1969, 34).

In physiologischer Hinsicht sorgt die Chronobiologie für allgemein anwendbare Konzepte und Techniken zur Auflösung vorhersagbarer Zyklen* in Organismen und für die Isolierung umweltbedingter Effekte von den zugrundeliegenden. Diese Begriffe werden in 2.3.2 näher erläutert;

endogenen Mechanismen. Diese grundlegenden Eigenschaften sind für Erziehung, Ökologie und Medizin von Bedeutung (HALBERG et al., 1967, 40; ALLEE et al., 1950, 2).

Unter anderem beinhaltet Chronobiologie:

- a) Chronophysiologie
- b) Chronopathologie
- c) Chronopharmakologie (einschließlich Chronotoxikologie und Chronotherapie)

Chronophysiologie beschreibt zeitliche Manifestierungen physiologischer Vorgänge; sie bewertet zyklische nervale, endokrine, metabolische und andere Interaktionen innerhalb des Organismus, die biologischen Zeitcharakteristika unterliegen und ihre Wechselbeziehungen mit der Umgebung (HALBERG et al., 1967, 38).

Chronopathologie beschäftigt sich mit den Veränderungen der biologischen Zeitcharakteristika als Determinanten, Resultate oder Begleiteffekt von Krankheitszuständen (Psychosen, Krebs, Endokrinopathien, Ulcera, Bluthochdruck, etc.; SCHEVING et al., 1977, 98; HALBERG et al., 1977, 44).

Chronopharmakologie behandelt die Ergebnisse einer chronobiologischen Annäherung an pharmakologische Phänomene; chronobiologische Methodik beinhaltet ein geringeres Irrtumsrisiko, bzw. ein geringeres Risiko von Fehlinformationen als die homöostatische Annäherung. Chronopharmakologie beinhaltet:

Chronotoxikologie, die die unerwünschten oder schädlichen Wirkungen chemischer, physikalischer oder anderer Stoffe (einschließlich Gifte, Verunreinigungen und Überdosen von Medikamenten) sowohl in bezug auf biologische Zeitcharakteristika, als auch als eine Funktion biologischen Timings beschreibt.

Chronotherapie, die sich um die Heilung (oder Vorbeugung) von Krankheiten bemüht, mit entsprechender Beachtung zeitlicher Eigenschaften (z.B. zeitlich abgestimmte Cor-

ticosteroidtherapie, um den Nebennierenrinden-Rhythmus bei Addison-Patienten zu simulieren;

(SCHEVING et al., 1976, 96; HALBERG et al., 1969, 41)

2.3.2 Terminologie -

Im folgenden Abschnitt sind einige zum Verständnis dieser Dissertation notwendige chronobiologische Termini in alphabetischer Reihenfolge näher erläutert.

Akrophase

Der Abstand zwischen einem definierten Zeitpunkt (Akrophasenreferenz) und dem Zeitpunkt des Gipfels in der Funktion, die einem Rhythmus* am besten angenähert werden kann, oder die Phasenverschiebung (in Winkelgrad) des Maximums in Relation zur o.g. Referenz wird Akrophase genannt (s. Abb. 2.4; DEPRINS et al., 1977, 17).

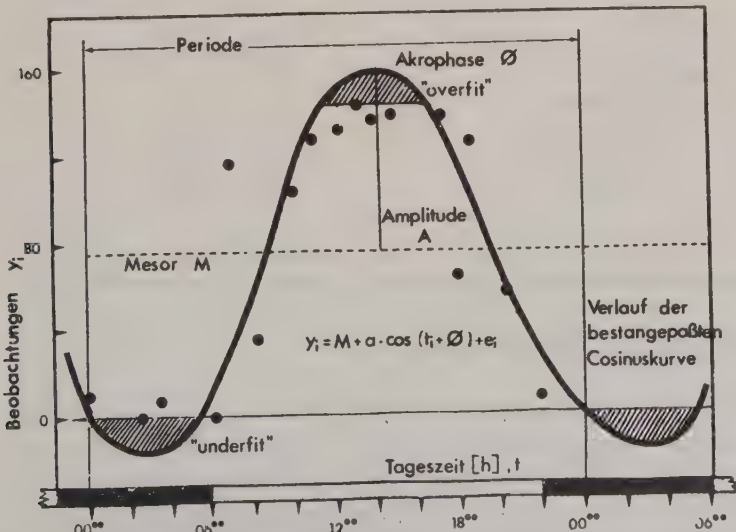


Abb. 2.4: Parameter M , A und $\varnothing$, geschätzt durch Anpassung einer Cosinuskurve mit fester Periode (Methode der kleinsten Quadrate): $y_i = M + a \cdot \cos(t_i + \varnothing) + e_i$ (nach HALBERG et al., 1977, 44)

Amplitude

Als Amplitude wird die halbe Ausdehnung einer rhythmischen Veränderung in einem Zyklus*, der durch eine (sinusoidale oder auch andere) Funktion angenähert beschrieben wird, bezeichnet, z.B. die Differenz zwischen Maximum und Mesor* einer bestangepassten Cosinusfunktion (HALBERG, 1968, 33).

Biologische Zeitstruktur

Die Summe vorhersagbarer, zeitabhängiger biologischer Veränderungen, die ein Spektrum von Rhythmen* verschiedener Frequenz* (Wachstum, Entwicklung, Alterung) enthält, ergibt die biologische Zeitstruktur (s. Tab. 2.4; ASCHOFF, 1960, 6).

Tabelle 2.4: Biologische Zeitstruktur; Zeitintervalle zur Definition der verschiedenen biologischen Rhythmen (HALBERG et al., 1977, 44)

<u>Bezeichnung</u>	<u>Zeitintervall</u>
ultradian	20 h
circadian	20 h = 28 h
dian	23.8 h = 24,2 h
infradian	= 28 h
circaseptan	= 7 ± 3 d
circadiseptan	= 14 ± 3 d
circavigintan	= 21 ± 3 d
circatrigintan	= 30 ± 3 d
circannual	= $1 \text{ a} \pm 2 \text{ m}$
= Periode; h = Stunde; d = Tag; m = Monat; a = Jahr;	

Chronobiologische Serienschnitte

Die chronobiologischen Serienschnitte resultieren aus der Analyse der Anpassung einer Cosinuskurve mit fester Periode* an aufeinanderfolgende, überlappende oder nicht überlappende Datenabschnitte (Intervalle genannt), mittels schrittweiser Zu- oder Abnahme der Periode* und dienen der

Schätzung von Mesor*, Amplitude* und Akrophase* eines Rhythmus* (HALBERG et al., 1973, 43).

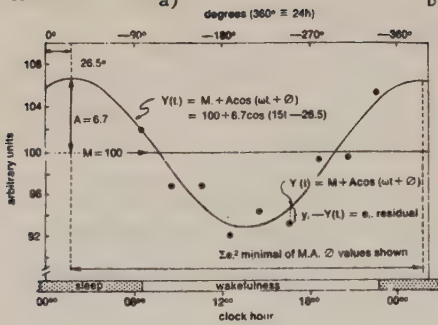
Circadian

Circadian bezieht sich auf die biologische Variation, bzw. einen Rhythmus* mit einer Frequenz* von einem Zyklus* in 24 ± 4 Std. (circa = lat.: ungefähr, etwa; dies = lat.: Tag; s. Tab. 2.4; PITTENDRIGH, 1960, 91).

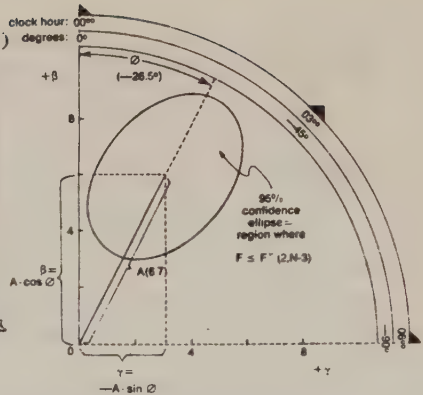
Cosinor

Unter einem Cosinor versteht man die statistische Zusammenfassung mit Polarkoordinaten-Darstellung von Amplitude* und Akrophase* eines Rhythmus* in Gestalt von Länge und Winkel eines Pfeils zusammen mit einer bivariaten statistischen Konfidenzregion zum Zweck der Detektion einer Rhythmik* und der Schätzung von Konfidenzintervallen für ihre Parameter* (s. Abb. 2.5; HALBERG et al., 1967, 39).

Abb. 2.5: a)



b)



Teil a) der Abb. zeigt die Schätzung der Rhythmusparameter durch Anpassung einer Cosinusfunktion mittels der Methode der kleinsten Quadrate. Abstraktes Beispiel mit einer 24-Std.-Cosinusfunktion $Y(t)$ an zweistündige Daten angepaßt;
 Teil b): Rechtwinklige und polare Darstellung von circadianen Rhythmusparameterschätzwerten mit 95%-Konfidenzintervall (aus: HALBERG et al., 1977, 41)

Dysrhythmie (Dyschronismus)

Eine durch Krankheit oder Therapie verursachte Abweichung von Parametern* eines Rhythmus* oder Auflösung einer Rhythmik wird als (chronobiologische) Dysrhythmie bezeichnet (HALBERG, 1973, 43).

Frequenz

In Periodizitätsstudien wird als Frequenz die Anzahl von Zyklen* in einer bestimmten Zeiteinheit bezeichnet, d.h. es handelt sich hierbei um den Reziprokwert der Periode* (HALBERG et al., 1977, 44).

Imputation

Hierunter ist die weitere Auswertung von (eventuell

statistisch unsicheren) Ergebnissen vorangegangener Analysen zu verstehen (HALBERG et al., 1980, 45).

Infradian

Als infradian werden Rhythmen* mit einer Periode* von mehr als 28 Std. bezeichnet (HALBERG et al., 1977, 44).

Konfidenzbereich

Dies ist der Bereich des Parameter*-Raumes, innerhalb dessen die tatsächlichen Parameter* mit einer vorab gegebenen Wahrscheinlichkeit liegen (SCHEVING et al., 1976, 97).

Makroskopische Betrachtung

Hierbei erfolgt die Interpretation der experimentell erhobenen Daten allein mittels Inspektion der Rohdaten (oder weiterverarbeiteten Datenmaterials), bzw. mittels nichtstatistischer Auswertung (HALBERG et al., 1973, 43).

Mesor

Der vom Rhythmus* bestimmte Mittelwert wird Mesor genannt, d.h. im Falle der Annäherung einer einfachen Cosinusfunktion ist dies der Mittelwert zwischen Maximum und Minimum der Funktion, die zur Annäherung an einen Rhythmus* benutzt wird (s. Abb. 2.6; BARTTER et al., 1976, 8).

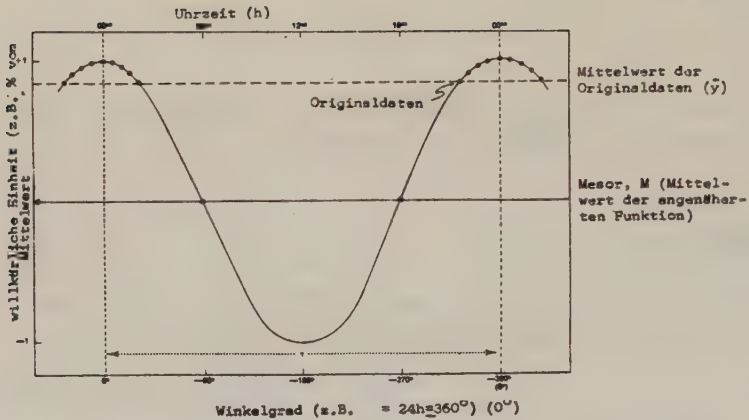


Abb. 2.6: Unterschied zwischen dem arithmetischen Mittel der Daten ($\bar{y}$) und dem Mesor M (Mittelwert der Funktion, die zur Annäherung an die Daten herangezogen wurde, in diesem Fall eine Cosinus-kurve; aus: HALBERG et al., 1977, 44)

Mikroskopische Betrachtung

Hierunter ist der Ansatz zur objektiven quantitativen Auflösung der zeitlichen Charakteristika in biologischen Daten, beispielsweise durch Tests für die Güte der Approximation mit einem mathematischen Modell und Schätzung der Parameter* einer Rhythmik* zu verstehen (HALBERG et al., 1967, 39).

Parameter

In der Statistik wird der Begriff Parameter für eine Quantität benutzt, die einen natürlichen Zustand oder Verlauf beschreibt. Üblicherweise werden Parameter aus einer Probe angenommen oder geschätzt (HALBERG et al., 1977, 44).

Periode

Als Periode wird die Dauer eines vollständigen Zyklus* in einer rhythmischen Schwankung bezeichnet (HALBERG et al., 1973, 43).

Phase

Unter der Phase versteht man den augenblicklichen Wert einer biologischen Variablen* zu einem festen Zeitpunkt (HALBERG et al., 1973, 43).

Rhythmus

Die periodische Komponente einer biologischen Zeitreihe, vornehmlich mittels objektiv quantifizierter Eigenschaften (z.B. Frequenz*, Akrophase*, Amplitude*, Mesor* und/oder Wellenform*) bestimmt, beschreibt einen Rhythmus (HALBERG et al., 1977, 44).

Rhythmik

Hierunter ist die Gesamtheit der periodischen Komponenten einer biologischen Zeitreihe zu verstehen (BARTTER et al., 1976, 8).

Ultradian

Der Begriff ultradian bezieht sich auf biologische Schwankungen oder Rhythmen* mit einer höher als circadianen Frequenz* (s. Tab. 2.4; HALBERG et al., 1977, 44).

Variable

Eine Variable stellt eine Quantität dar, die jeden beliebigen Wert in einer bestimmten Reihe annehmen kann. Abhängige zufällige Variable können Variaten genannt werden (HALBERG et al., 1973, 43).

Wellenform

Unter dem Begriff Wellenform wird das vollständige Modell einer periodischen Variation verstanden (SMOLENSKY et al., 1972, 100).

Zyklus

Die Gesamtheit von aufeinanderfolgenden Zuständen und/oder bestimmten Veränderungen oder Ereignissen, die in einer erkennbaren Frequenz* oder wiederkehrenden Zeitperiode sich wiederholen, wird als Zyklus bezeichnet (HALBERG et al., 1977, 44).

2.3.3 Entwicklungschronobiologie -

Bis heute haben viele Studien im Bereich der kindlichen Entwicklung chronobiologische Aspekte untersucht. Hierbei standen hauptsächlich physiologische Faktoren im Vordergrund. So beschäftigte sich eine Studie von HALBERG et al. (1966, 37) mit den chronobiologischen Veränderungen der Herzfrequenz. Diese Variable war ebenfalls Teil einer polygraphischen Einzelstudie von MEIER-KOLL (1979, 80). HELLBRÜGGE et al. (1964, 53; 1978, 54) untersuchten in zwei verschiedenen Studien die circadianen und ultradianen Aspekte des Blutdrucks. Wiederum HELLBRÜGGE (1967, 50), sowie HALBERG et al. (1966, 37) und LAKATUA (1974, 73) verifizierten chronobiologische Schwankungen in verschiedenen Stoffwechselvorgängen. Circadiane und ultradiane Veränderungen im kindlichen Verhalten waren ebenfalls bereits Gegenstand chronobiologischer Studien von HELLBRÜGGE (1973, 53; 1978, 54) und MEIER-KOLL et al. (1978, 81).

STERN et al. (1969, 104; 1973, 105) registrierten kurzfrequente, ultradiane Aktivitätsmuster von Neugeborenen. Diese Periodiken waren bereits in der Fetalphase von STERMAN und HOPPENBROWERS (1971, 103) untersucht worden. STERN et

al. stellten hierbei fest, daß diese Ultradianrhythmen in ihrer Periodenlänge mit dem Alter des Kindes anwachsen. In den früheren Arbeiten von KLEITMAN und seinen Koautoren (1955, 7; 1963, 62; 1953, 63) war die Organisation des kindlichen Schlafes als zyklische Sequenz von REM- und NREM-Stadien beschrieben worden.

Bereits 1937 fanden GESELL und ILG (27) eine ultradiane 4-Stunden-Komponente im Schlaf-Wach-Rhythmus beim Säugling, die von zahlreichen Autoren weiteruntersucht wurde (BUSSE, 1971, 12; EMDE et al., 1975, 21; HALBERG et al., 1964, 32; MORATH, 1974, 83).

2.3.4 Zyklische Aspekte bei Epilepsie und im EEG -

Einige Studien befaßten sich bereits mit zyklischen Variationen der Anfallshäufigkeit. So zeigten ROSS et al. (1966, 93), daß Spike-Wave-Komplexe vermehrt zum Zeitpunkt des Schlafeintritts auftreten.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen SATO et al. (1973, 94) bei Kindern mit Absencen, während HALBERG (1978, 35) sowohl circadiane, als auch infradiane Veränderungen der epileptischen Anfallshäufigkeit demonstrierte.

1980 wurden von KELLAWAY et al. (65) bei Patienten mit generalisierter Epilepsie ultradiane Rhythmen bezüglich der pathologischen EEG-Veränderungen und deren Modulation durch den REM-NREM-Zyklus verifiziert. DEMENT und KLEITMAN (16) zeigten 1957, daß im EEG gesunder Erwachsener physiologische Veränderungen im Schlaf mit zyklischen Veränderungen der Augen- und der Körperbewegungen gekoppelt sind. Mittels spektralanalytischer Methoden kam STERMAN (1981, 102) zu dem Ergebnis, daß im EEG erwachsener Epileptiker - neben einem "time of night"-Effekt mit einem höheren Anteil niedriger

EEG-Frequenzen zu Beginn des Schlafes - medizierte Patienten im Vergleich zu Anfallskranken ohne Medikation - vor allem im NREM-Schlaf der frühen Morgenphasen - eine signifikant höhere Theta-Power und eine signifikant niedrigere Delta- und Alpha-Power aufzeigten. Ähnliche Auswirkungen bezüglich des "time of night"-Effekts, die bei Kleinkindern gefunden wurden, konnten hierbei einem circadianen Einfluß auf die Neuronengeneratoren zugeschrieben werden. 1980 stellte LeWINN (75) fest, daß circadiane Dysrhythmien das Auftreten von Krämpfen, als auch verschiedener unspezifischer Symptome beeinflussen kann. Schließlich demonstrierte MEIER-KOLL et al. (1978, 81) im EEG eines anfallsfreien spastischen Kindes für alle EEG-Frequenzbereiche eine ultradiane Periodik, die mit den REM- und NREM-Phasen korrelierte.

3. METHODIK

3.1 Patientenauswahl

Für unsere Studien standen uns zehn Patienten (drei männliche und sieben weibliche) der Klinik des Kinderzentrums München zur Verfügung. Kriterien, um in die Studie aufgenommen zu werden, waren:

- Deutliche klinische Zeichen für BNS-Krämpfe, bzw.
- klinischer Verdacht auf ein BNS-Anfallsleiden;
- Hypsarrhythmie im EEG, bzw.
- auffälliges EEG, mit Verdacht auf Hypsarrhythmie oder andere Unregelmäßigkeiten, z.B. Spike-Wave-Komplexe

In diese Gruppe fielen sechs der untersuchten Patienten (zwei männliche und vier weibliche), die entsprechend 4.1 z.T. mehrmals zu verschiedenen Stadien der Erkrankung bzw. der Therapie zur Studie herangezogen und in zwei weitere Untergruppen unterteilt wurden (s. 4.3.1). Das Alter dieser Kinder rangierte zwischen 8 und 23 Monaten.

Weiterhin wurden - zum Vergleich mit anderen Epilepsieformen - drei Patienten (alle weiblich) im Alter zwischen 30 und 41 Monaten untersucht, die folgende Kriterien erfüllen mußten:

- multifokale EEG-Veränderungen, bzw.
- klinische Diagnose Lennox-Syndrom, bzw.
- klinischer Verdacht auf Lennox-Syndrom
- oder andere kindliche Petit mal-Epilepsie;

Ein weiterer Patient (männlich) im Alter von 20 Monaten, ohne klinische Anfälle oder pathologisches EEG, jedoch mit multiplen Behinderungen (zur verbesserten Vergleichbar-

keit der Epilepsie-spezifischen Parameter) wurde als gesundes Vergleichskind ebenfalls zur Studie herangezogen.

Zur Kasuistik s. 4.1; zur Gruppeneinteilung s. 4.3.1;

3.2 Methodik der Ableitung

3.2.1 Vorbemerkungen -

Um eine Aussage über circadiane und ultradiane Rhythmen machen zu können, wurden alle Patienten zu einer Langzeituntersuchung herangezogen. Die minimale Untersuchungsdauer, die mittels der verwendeten chronobiologischen Auswertmethoden (s. 3.3) eine Erkennung circadianer Rhythmen ermöglicht, ist 24 Stunden. Aus diesem Grund war es notwendig, die Patienten rund um die Uhr der Untersuchung zu unterziehen.

Zur Ausschaltung von Umwelteinflüssen wurden alle Patienten in einen speziell zu diesem Zweck konstruierten Untersuchungsraum (s. Abb. 3.1) gebracht, in welchem durch gute Schallisolierung, Wärmedämmung und eigene Lichtquelle akustische, optische und thermale Einflüsse von außen minimiert werden konnten. Ebenso wurde durch die Beibehaltung der in der Klinik üblichen Mahlzeiten und regelmäßiges Wickeln der Kinder eine Veränderung weiterer exogener Einflüsse weitgehend vermieden.



Abb. 3.1: Schall-, Wärme- und elektromagnetisch isolierter Untersuchungsraum

Die Patienten wurden polygraphisch untersucht: So wurden neben dem Elektroenzephalogramm auch ein Elektrokardiogramm in Verbindung mit einem Pneumogramm und des weiteren ein Elektrookulogramm abgeleitet. Auf eine Verwertung der EKG- und Pneumogrammaufzeichnungen sowie der Okulogramme wird in dieser Arbeit verzichtet, da sie nur bei einigen Patienten (und damit in nicht ausreichender Anzahl) vorliegen. Gleichzeitig wurde das Verhalten der Kinder während der gesamten Untersuchungsdauer genau beobachtet und diese Beobachtungen in einem Protokoll festgehalten.

3.2.2 Ableitung des Elektroenzephalogramms -

Bei der Wahl der Elektroden entschieden wir uns für chlorierte Silberelektroden, da diese durch ihre kleine Auflagefläche auch bei Säuglingen einsetzbar sind. Wegen der langen Dauer der Untersuchung, und um die Belastung der Patienten durch die Elektroden möglichst gering zu halten, wurden die Elektroden mit Kollodium-getränkten Gazeläppchen an der Kopfhaut der Kinder befestigt. Hierdurch konnte ein fester Sitz über die Dauer der Ableitung garantiert werden. Die Befestigung der Elektroden alleinig mit Kollodium - ohne die Gazeläppchen - zeigte sich im Laufe der Studie der oben beschriebenen Methode überlegen. Bevor die Elektroden angelegt werden konnten, mußte zuvor die Kopfhaut der Patienten mit einem Äther-Alkohol-Gemisch gereinigt werden. Regelmäßiges Nachfüllen des Elektrodenhohlraums mit Leitcreme sorgte für eine gleichbleibende Qualität der Ableitung. Mittels eines speziellen Instrumentariums konnte auch der Aufwand dieser Arbeiten in erträglichen Grenzen gehalten werden.

Vor jeder Ableitung wurde der Widerstand der Elektroden mit einer Wechselstrommessung getestet. Hierbei durften Werte von max. 5kOhm nicht überschritten werden.

Bei dem Anlegeschema (s. Abb. 3.2) handelte es sich einheitlich um ein auf kindliche Verhältnisse angepaßtes, modifiziertes Ten-Twenty-System, mit einer fronto-centralen, einer parieto-occipitalen und einer temporalen Ableitung pro Kopfhälfte. Bei der Ableitungstechnik entschieden wir uns für die Verwendung der bipolaren Ableitung(s. 2.1.3).

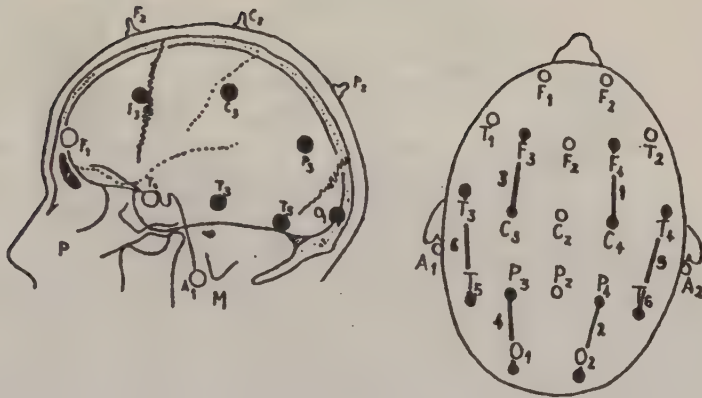


Abb. 3.2: Anlegeschema für EEG-Ableitungen bei Kleinkindern (nach DOOSE, 1967, 18)

Die Aufzeichnung des Elektroenzephalogramms erfolgte mit einem Tintenschreiber des Fabrikats ELEMA-SCHÖNANDER (s. Abb. 3.3). Die gewählte Zeitkonstante betrug 0,3 s, bei einem Filter von 30 Hz und einem Verstärkungsfaktor von 50 $\mu\text{V}/7\text{ mm}$, jeweils für alle Kanäle des Elektroenzephalogramms. Die Schreibgeschwindigkeit betrug 15 mm/s (wegen der Dauer der Ableitung), lediglich einige Passagen, die klinische Auffälligkeiten boten, wurden in der sonst üblichen Geschwindigkeit von 30 mm/s aufgezeichnet.

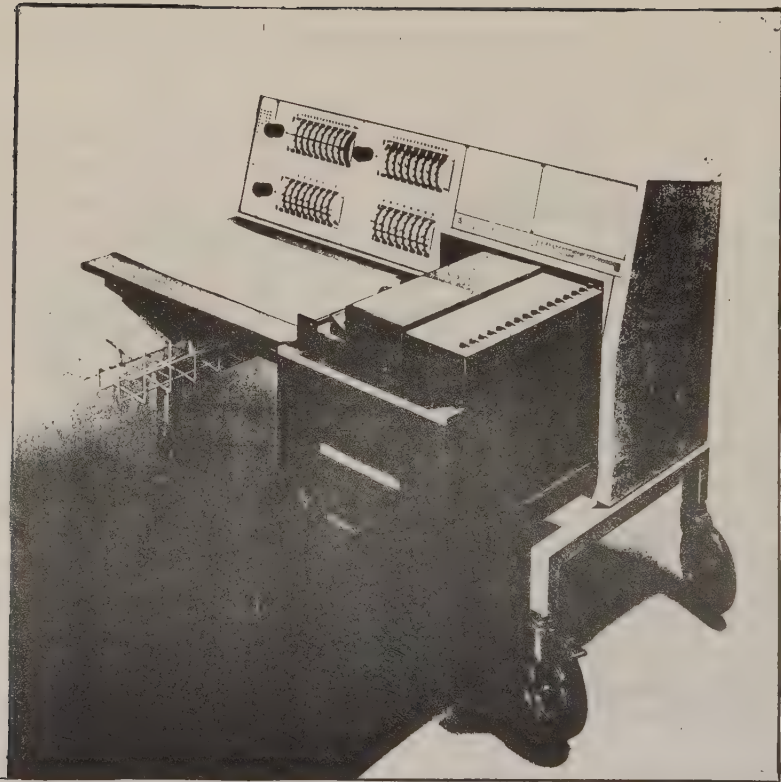


Abb. 3.3: Elektroencephalograph ELEMA-SCHÖNANDER

3.2.3 Ableitung des Elektrokardiogramms* (EKG) -

Zum Zweck der Ableitung des EKG wurden bei jedem der Kinder zwei EKG-Elektroden links und rechts an der Brustwand befestigt. Auf diese Weise war es möglich, aus den Grundlinienschwankungen des EKG gleichzeitig ein Respirogramm abzulesen. Aufgezeichnet wurde das EKG ebenfalls mit dem oben beschriebenen Elektroenzephalographen. Lediglich die Zeitkonstante (1,2 s) und der Verstärkungsfaktor (500 $\mu\text{V}/7\text{ mm}$) wurden verändert.

3.2.4 Ableitung des Elektrookulogramms* (EOG) -

Zur Ableitung eines EOG benutzten wir einen Bewegungsfühler (s. Abb. 3.4), der am Oberlid des Kindes befestigt wurde. Die Aufzeichnung erfolgte ebenfalls mit dem Elektroenzephalographen, mit den bei der EKG-Aufzeichnung (s.o.) verwendeten Zeitkonstanten, Filter und Verstärkungsfaktor. Die EOG-Registrierung ermöglichte eine Differenzierung der Schlafstadien.

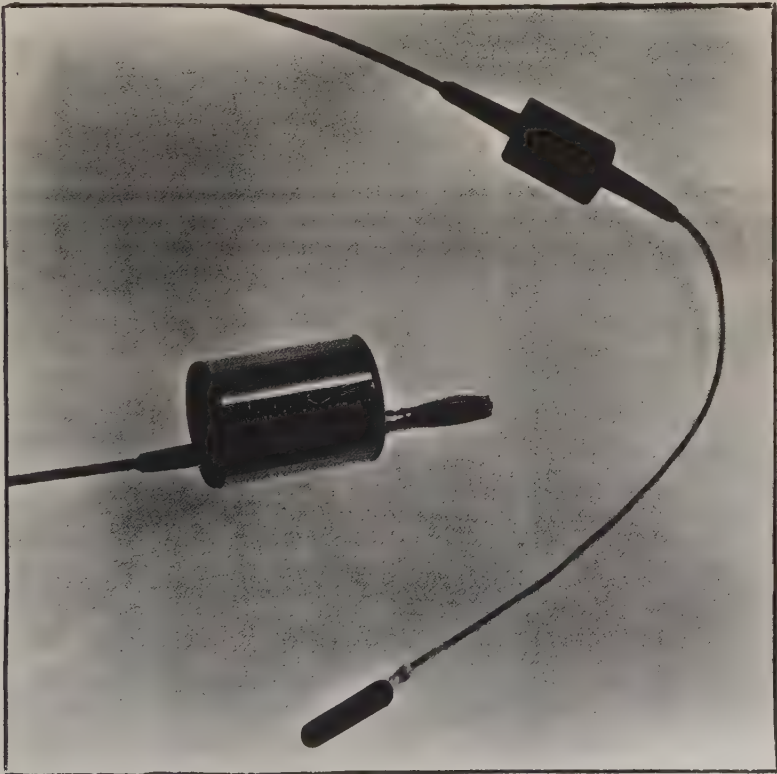


Abb. 3.4: Bewegungsfühler zur Ableitung des EOG

3.2.5 Verhaltensbeobachtung* -

Wie schon oben erwähnt, führten wir bei allen Kindern neben den in 3.2.2 - 3.2.4 aufgeführten polygraphischen Untersuchungen eine Verhaltensbeobachtung durch. Diese erfolgte während der gesamten Ableitungsperiode und wurde auf schematisierten Beobachtungsbögen protokolliert (s. Abb. 3.5). Die einzelnen Verhaltensvariablen wurden mittels codierter Abkürzungen minutenweise notiert. Die Auswertung dieser Verhaltensparameter sind jedoch Gegenstand einer anderen Arbeit.

BEOBACHTUNGSPROTOKOLL EINER LANGZEIT-EEG-ABLEITUNG
KIND: Malin, Lamm SEITRAUM: 20' - 60'

		AA	AA	AA	AA	AA	IV
1	AA						
2	AA						
3	AA						
4	AA						
5	AA						
6	AA						
7	AA						
8	AA						
9	AA						
10	AA						
11	AA						
12	AA						
13	AA						
14	AA						
15	AA						
16	AA						
17	AA						
18	AA						
19	AA						
20	AA						
21	AA						
22	AA						
23	AA						
24	AA						
25	AA						
26	AA						
27	AA						
28	AA						
29	AA						
30	AA						
31	AA						
32	AA						
33	AA						
34	AA						
35	AA						
36	AA						
37	AA						
38	AA						
39	AA						
40	AA						
41	AA						
42	AA						
43	AA						
44	AA						
45	AA						
46	AA						
47	AA						
48	AA						
49	AA						
50	AA						
51	AA						
52	AA						
53	AA						
54	AA						
55	AA						
56	AA						
57	AA						
58	AA						
59	AA						
60	AA						
61	AA						
62	AA						
63	AA						
64	AA						
65	AA						
66	AA						
67	AA						
68	AA						
69	AA						
70	AA						
71	AA						
72	AA						
73	AA						
74	AA						
75	AA						
76	AA						
77	AA						
78	AA						
79	AA						
80	AA						
81	AA						
82	AA						
83	AA						
84	AA						
85	AA						
86	AA						
87	AA						
88	AA						
89	AA						
90	AA						
91	AA						
92	AA						
93	AA						
94	AA						
95	AA						
96	AA						
97	AA						
98	AA						
99	AA						
100	AA						

STUNDE: VON: 201 BIS: 300 STUNDE: VON: 301 BIS: 400 STUNDE: VON: 401 BIS: 500 STUNDE: VON: 501 BIS: 600
GEOGRAPHIE

Abb. 3.5: Protokoll der Verhaltensbeobachtung: die das Verhalten des Kindes codierenden Abkürzungen sind minutenweise registriert.

* Obschon in dieser Arbeit nur die Rhythmik von EEG-Daten untersucht wird, seien dennoch die zusätzlich aufgezeichneten Parameter (EKG, EOG, Verhaltensbeobachtung) und ihr Aufzeichnungsmodus erwähnt.



Abb. 3.6: Verteilerbox zur Signalerweiterung für Analog- und Digitalaufzeichnung. Die Box wurde eigens zu diesem Zweck gefertigt.

3.2.6 Datenaufzeichnung analog und digital -

Vornehmlich aus zwei Gründen konnten wir auf eine weitere Aufzeichnung der polygraphischen Daten nicht verzichten: Die Fülle der bei einer Langzeituntersuchung dieser Art anfallenden Daten machte eine rein visuelle Auswertung unmöglich. Die weitere Aufzeichnung auf Analog- bzw. Digi-

talband ermöglichte außerdem die Anwendung modernster Computertechnologie speziellen Auswertprogrammen (s. 3.3).

Vom Elektroenzephalographen aus wurden mittels einer eigens zu diesem Zweck konstruierten Verteilerbox (s. Abb. 3.6) folgende Kanäle auf ein Analog-Magnetbandgerät der Marke AMPEX aufgezeichnet:

1. EEG-Ableitung rechts fronto-central
2. EEG-Ableitung rechts parieto-occipital
3. EEG-Ableitung rechts temporal
4. EEG-Ableitung links parieto-occipital
5. EKG
6. EOG
7. Time Code

Die begrenzte Anzahl der Kanäle ermöglichte uns leider nicht die Aufzeichnung aller Parameter, die auf dem Elektroenzephalographen registriert wurden. Daher entschieden wir uns, die EEG-Ableitungen einer Kopfhälfte komplett aufzuzeichnen, sowie einen Kanal der kontralateralen Seite zu berücksichtigen. Über Hinterbandkontrolle konnten wir über einen angeschlossenen Oszillographen jeden einzelnen Kanal während der Ableitung visuell kontrollieren. Mittels eines an den Ausgang des Time Code-Kanals angeschlossenen Time Code-Readers wurde während der gesamten Ableitungsdauer die Aufzeichnungsqualität überwacht (Abb. 3.7 zeigt schematisch die Verschaltung der gesamten Anlage).

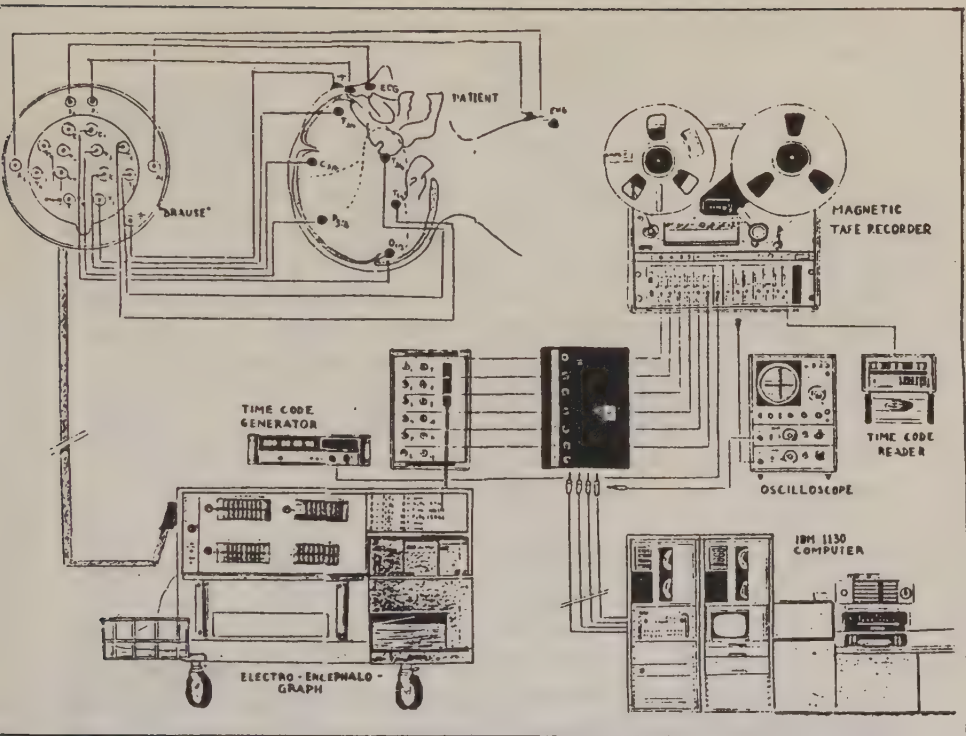


Abb. 3.7: Schematische Darstellung des Aufzeichnungssystems für polygraphische Daten, einschließlich on-line-Digitalisierung und Vorauswertung mittels eines IBM 1130 Computers.

Von der o.g. Verteilerbox aus wurden vier selektierte Kanäle - wir entschieden uns für die vier EEG-Kanäle, die auch auf Analogband aufgezeichnet wurden - on-line digitalisiert, auf Magnetband gespeichert und in einem gleichzeitig mit der Aufzeichnung ablaufenden Programm weiterverarbeitet und auf ein zweites Digitalband überspielt (vgl. Vorauswertungen, 3.3). Diese Digitalaufzeichnung, die mit einem IBM-Computer, Typ 1130, erfolgte, wurde für die spätere Auswertung hauptsächlich herangezogen. Die parallele Analogaufnahme ermöglichte uns eine eventuelle Verwertung der Rohdaten, sowie eine erneute Digitalisierung im Falle eines Computerdefektes oder einer anderen Störung während der

Aufzeichnung. Die Arbeitsweise des Aufzeichnungsprogramms wird in 3.3 näher erläutert.

3.3 Methodik der Auswertung - Statistische Analyse

Bei chronobiologischen Studien hat die statistische Analyse aufgrund der oft sehr komplexen Datenstruktur einen besonderen Stellenwert. Außerdem umfaßt die hier angewandte Methodik auch ein neuentwickeltes Instrumentarium inferenzstatistischer Verfahren (ARBOGAST et al., 1983, 4; BINGHAM et al., 1982, 10). Daher sollen nun die zur Analyse der EEG-Daten angewandten Methoden im einzelnen erläutert werden.

Die Analyse der EEG-Daten wurde in bis zu fünf Stufen ausgeführt (s. Abb. 3.8). Die Ergebnisse einer jeden Stufe (zumeist in parametrischen Verfahren gewonnene Schätzwerte) wurden jeweils als Rohdaten verwendet, mit dem Resultat einer schrittweisen Gewinnung objektiver chronobiologischer Kenngrößen. Verfahren nach diesem Prinzip werden in der Chronobiologie vielfach als "Imputationen" (vgl. 2.3.2) bezeichnet.

Die erste Registrierung der Daten erfolgte zeitsynchron zur Ableitung (on-line) auf einen IBM 1130 - Computer (vgl. 3.2.6; s. Abb. 3.9).

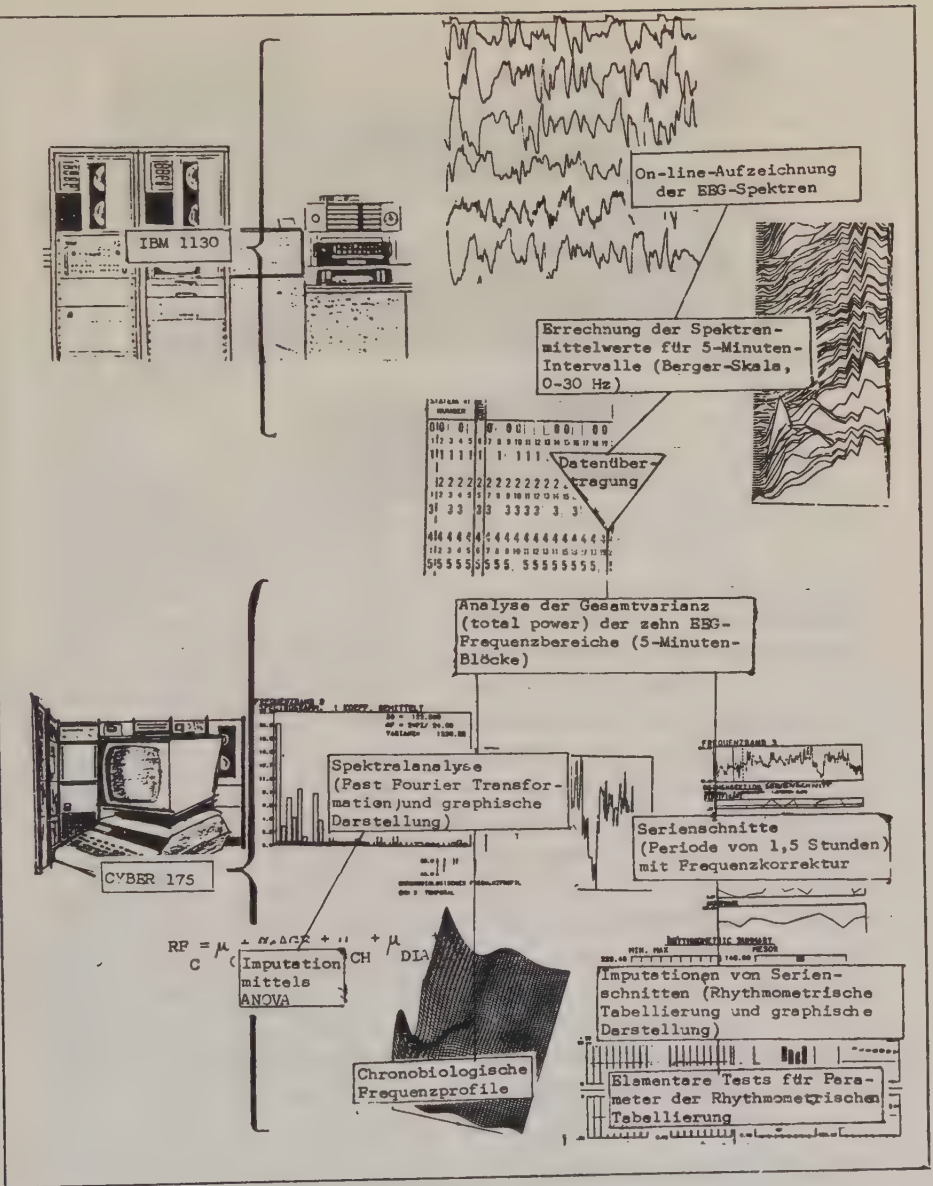


Abb. 3.8: Stufen der Computerauswertung in der chronobiologischen EEG-Analyse

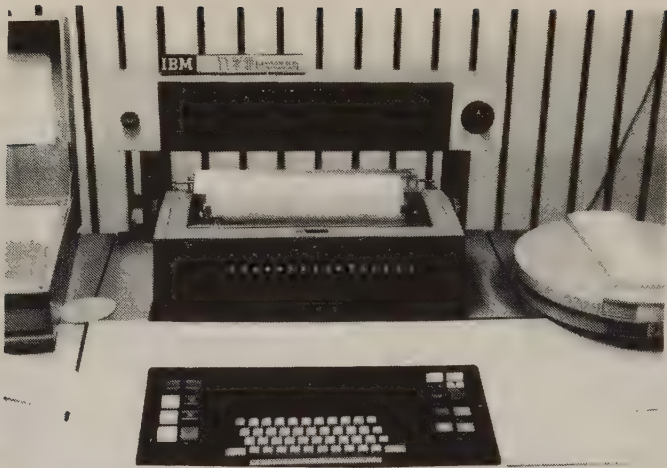


Abb. 3.9: Computer IBM 1130 zur Digitalaufzeichnung der EEG-Daten und Vorauswertung während der Ableitung

Bereits während dieser Erstaufzeichnung wurde eine Vorauswertung vorgenommen: Zu den on-line-Daten wurden auf einem benachbarten Digitalbandgerät jeweils innerhalb von Ein-Minuten-Blöcken Zählwerte für die 30 Frequenzen der Berger-Skala (sogenannte Frequenzhistogramme; s. MEIER-KOLL, 1978, 81; 1979, 80) ermittelt. In einem zweiten Vorauswertungsschritt (off-line) wurden je fünf Ein-Minuten-Blocks gemittelt und anschließend Plots erstellt (s. Abb. 3.11), die einen ersten Überblick über eventuell zu erwartende Ergebnisse ermöglichten. Bei der genauen Betrachtung des dargestellten "hidden line" - Frequenzhistogramms lassen sich die Zählwerte der Berger-Frequenzen makroskopisch abschätzen: von links nach rechts sind die Frequenzen ansteigend aufgetragen, jede Linie entspricht dem Zählwert eines Fünf-Minuten-Intervalls. Diese Plots wurden für jeden Ableitungskanal separat erstellt.

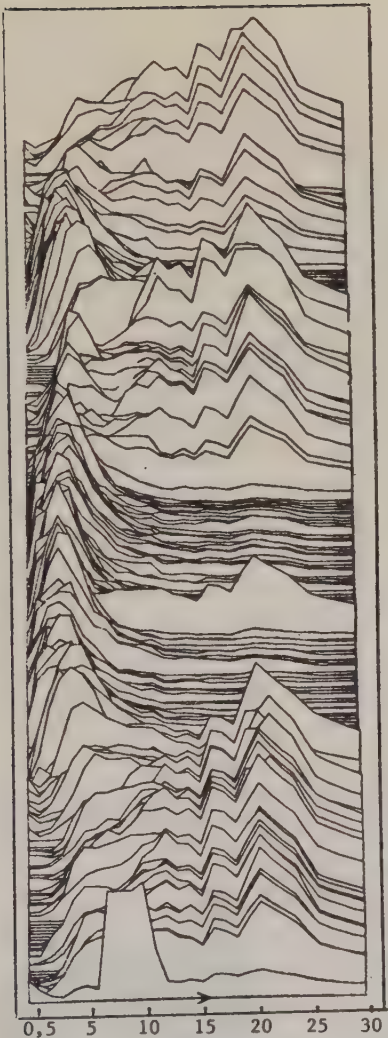


Abb. 3.10: Frequenzhistogramm einer 24-Std.-EEG-Ableitung; (normales EEG bei einem 18 Monate alten Kind) Jede Linie des Quasi-3D-Plots stellt die Zahlenwerte für die Frequenzen von 1Hz (links) bis 30Hz (rechts) innerhalb eines Intervalls von 5 Minuten dar.

Die zu Fünf - Minuten - Blöcken zusammengefaßten EEG-Informationen wurden auf eine CYBER 175 - Rechenanlage übertragen, und eine Klassifizierung der 30 Frequenzen der Berger - Skala in zehn Gruppen wurde vorgenommen (s. Tab. 3.1). Dabei wurden gleichzeitig offensichtliche Artefakte (ungewöhnlich hohe, bzw. niedrige Werte) automatisch aussortiert und mittels harmonischer Interpolation ersetzt. Jede Ableitung lieferte also pro EEG-Kanal zehn Zeitreihen über je 24 Stunden, mit einem zeitlichen Abstand von fünf Minuten zwischen benachbarten Datenpunkten. Diese Datenserien wurden mittels folgender Methoden auf ihre chronobiologische Struktur untersucht:

Innerhalb jeder Ableitung und jedes Ableitungskanals wurde für jedes der nach Tab. 3.1 eingeteilten Frequenzbänder zunächst eine Häufigkeitsverteilung über die 24 Stunden der Ableitung erstellt (s. Abb. 3.11). Eine Fourier-Analyse diente der Quantifizierung der Varianzanteile der verschiedenen dienen und ultradianen Komponenten (s. Abb. 3.12). Im gezeigten Beispiel läßt sich ablesen,

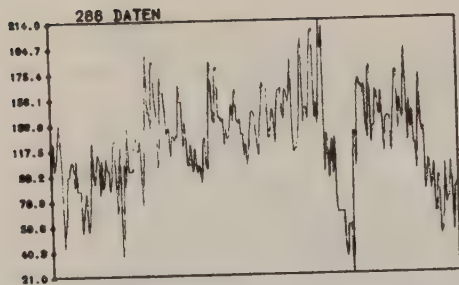


Abb. 3.11: Häufigkeit tiefer Thetawellen; drittes der zehn Frequenzbänder (nach Tab. 4) über 24 Std.; gleiches EEG wie in Abb. 3.10;

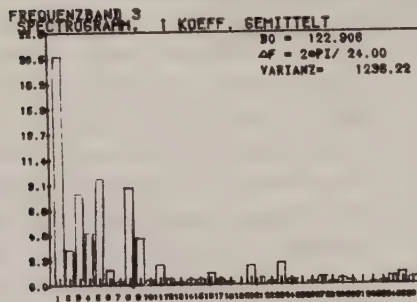


Abb. 3.12: Power-Spektren zu Abb. 3.11: Die Höhe der Balken bezeichnet die prozentualen Anteile der einzelnen chronobiologischen Periodizitäten an der Gesamtvarianz; Mittelwert, harmonische Schrittfolge und Gesamtvarianz sind rechts oben verzeichnet. Die Power-Spektren werden automatisch für alle zehn Frequenzbänder berechnet.

Abb. 3.13: Dreidimensionales Frequenzprofil zur simultanen Darstellung der zehn Power-Spektren einer Ableitung in einem Bild;
x-Achse: chronobiologische Perioden
y-Achse: EEG-Frequenzen
z-Achse: relativer Varianzanteil
Die Plots werden mittels bikubischer Interpolation geglättet. Das in Abb. 3.12 dargestellte Spektrum ist gekennzeichnet.

daß der Anteil der 24-Stunden-Rhythmik (erste Säule) in diesem Frequenzband ca. 20,5% der Gesamtvariation beträgt. Die weiteren Säulen kennzeichnen die prozentualen Anteile der schrittweise harmonisch geteilten Periode (d.h. $24/2 = 12$ Std., $24/3 = 8$ Std., $24/4 = 6$ Std., etc.). Zur besseren Übersicht wurden die Ergebnisse der Fourier-Analysen jeweils aller zehn EEG-Frequenzbänder anschließend in einem 3D-Plot dargestellt. Diese Methode wird unter der Bezeichnung "chronobiologisches Frequenzprofil" auftauchen (s. Abb. 3.14).

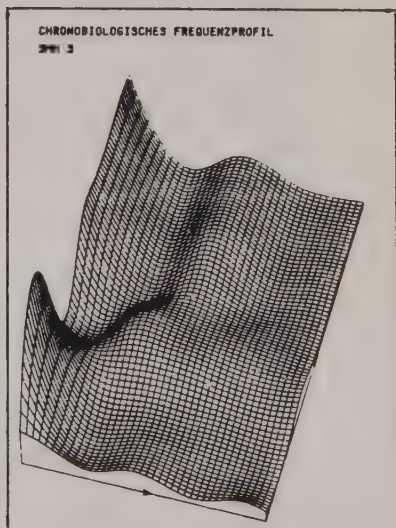
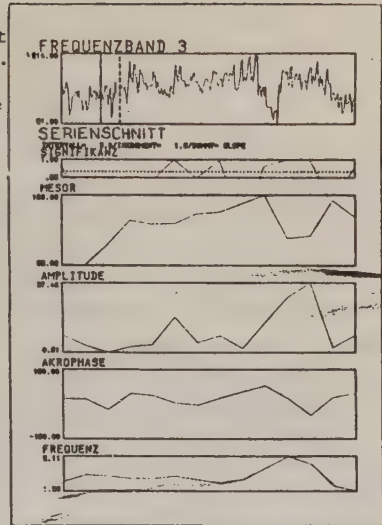


Abb. 3.14: Modifizierter Serienschchnitt der Daten aus Abb. 3.11-13. Eine Cosinuskurve mit der Periode 1,5 Std. wird an die Datenkurve in Intervallen angepaßt. Die Signifikanz und die Parameter der 1,5-Std.-Rhythmik innerhalb der Intervalle wird darunter aufgetragen. Abweichungen der Periode von 1,5 Std. werden aus Akrophasenshifts berechnet und berücksichtigt. Serienschritte werden für alle zehn Frequenzbänder berechnet.



Zur näheren Erläuterung des dreidimensionalen Frequenzprofils sei verdeutlicht, daß die x-Achse die chronobiologischen Perioden - links mit der circadianen Komponente beginnend, nach rechts hin abnehmend - darstellt, auf der y-Achse von vorn nach hinten zunehmend die Berger-Frequenzen aufgetragen sind, und die Höhe der "Erhebung" (z-Achse) dem relativen Anteil an der chronobiologischen Gesamtvariation entspricht. Im hier abgebildeten Frequenzprofil ließe sich beispielsweise interpretieren, daß die 24-Stunden-Komponente im Delta-Frequenzbereich (links vorn) einen hohen Anteil an der chronobiologischen Gesamtvariation besitzt. Es bestand bei der Erstellung der Frequenzprofile weiterhin die Möglichkeit, mehrere EEG-Ableitungskanäle zu mitteln, um eine kanalunabhängige Aussage über die chronobiologische Variation zu ermöglichen.

RHYTHMOMETRIC SUMMARY

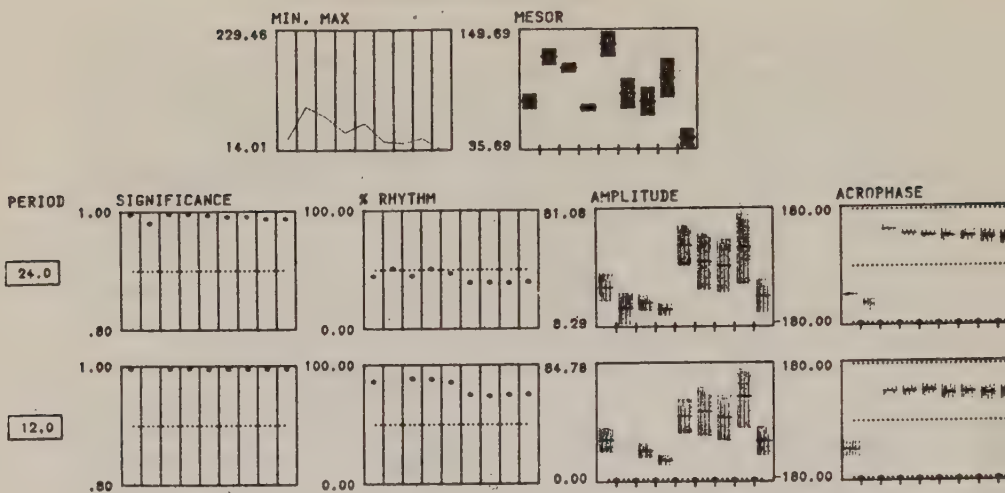


Abb. 3.15: Rhythmometrische Tabellierung der chronobiologischen Periodizitäten zu 12 und 24 Std. Als Daten wurden die Mesorenreihen der Serienschritte (s. Abb. 3.15) über das 24-Std.-EEG eines 18 Monate alten Kindes mit normalem EEG zugrundegelegt. Mesoren, Maximal-, bzw. Minimalwerte und Amplitude-Akrophase der berechneten 24-, bzw. 12-Std.-Komponenten für die EEG-Frequenzbänder 2-10 (also ohne Sub-Delta) sind dargestellt (90%-Konfidenzintervalle). Das Programm tabelliert außerdem Signifikanz und %Rhythmus für die einzelnen Komponenten (hier nicht dargestellt).

Parallel dazu wurde auch mit Methoden der linearen Rhythmometrie (HALBERG et al., 1972, 42) gearbeitet. Dabei wurde zunächst die schnelle ultradiane Periodik (um 90 Minuten Periodenlänge) mittels eines modifizierten Serienschritts (ARBOGAST et al., 1983, 4) mit automatischer Frequenzangleichung untersucht (s. Abb. 3.14). Aus der Abb. wird deutlich, daß die hier dem Frequenzband 3 (entspricht etwa dem Theta-Bereich, s. Tab. 3.1) angepaßte Cosinuskurve mit der Periode 1,5 Std. mit ausreichender Signifikanz (0,85 - 1,0) die zugehörigen Parameter (Mesor, Amplitude und Akrophase) der Schwingung liefert. Die Flexibilität dieser Methode wird anhand des unteren Abbildungsteils deutlich, wo geringfügige Modifikationen der Periode (hier: Frequenz) zur besseren Anpassung an die Originaldaten aufgetragen sind.

Tabelle 3.1: Einteilung der EEG-Frequenzbänder

Nr. des EEG-Frequenzbandes	klinische Bezeichnung	Frequenz [Hz]
1	sub- δ	0,5 - 1,5
2	δ	1,5 - 3,5
3	}	3,5 - 5,5
4		5,5 - 7,5
5	}	7,5 - 9,0
6		9,0 - 12,0
7	}	12,0 - 14,5
8		14,5 - 18,5
9	}	18,5 - 24,5
10		24,5 - 30,0

Aufbauend auf den Serienschnitten (hier: den Mesorenreihen, s. Abb. 3.14) wurden mit rhythmometrischer Tabellierung die Charakteristika (Parameter) der längeren Perioden (6, 8, 12 und 24 Std.) ermittelt. Nicht signifikante Komponenten (Perioden) wurden dabei automatisch aussortiert (s. Abb. 3.15). Die Abb. zeigt, daß in allen Berger-Frequenzbereichen (von rechts nach links unterteilt, gemäß Tab. 3.1) ein hochsignifikanter 24-Std.-Rhythmus und - mit Ausnahme des Frequenzbandes 2 - ebenso ein hochsignifikanter 12-Std.-Rhythmus vorherrscht. Die Parameter der Rhythmen sind im rechten Teil der Abb. ersichtlich.

Im Anschluß an die Einzel-Analysen wurden die Power-Spektren (aus den Fourier-Analysen, s.o.) einer Kovarianzanalyse mit den Faktoren "Epilepsie" und "EEG-Kanal", sowie der Kovariaten "Alter" unterzogen. Mit einer multiplen Klassifikationsanalyse wurden bereinigte Schätzungen für die Abweichungen der einzelnen Gruppen vom Gesamtmittelwert berechnet und in Diagrammen dargestellt.

Ferner wurden die Ergebnisse der rhythmometrischen Tabellierung durch kategorische Datenanalysen (Chi-Quadrat-Test) weiterverarbeitet.

Um der sicherlich verwirrenden Tatsache gerecht zu werden, nämlich daß sich die Analyse mit der Quantifizierung der chronobiologischen Periodizität innerhalb der Erscheinung von EEG-Frequenzen beschäftigt, scheint es mir notwendig, an dieser Stelle zu betonen, daß man klar unterscheiden muß zwischen den EEG-Frequenzspektren (Berger-Skala, 0-30 Hz, in fünf-Minuten-Intervallen auf der IBM 1130 gezählt) und chronobiologischen Frequenzspektren (circadiane und ultradiane Periodizität, Perioden von etwa 1-24 Stunden, von der CYBER 175 durch Fourier-Transformation etc. ermittelt). Beide Spektren wurden entsprechend der Tabelle 3.2 in möglicherweise relevante Untergruppierungen unterteilt und jede weitere Globalanalyse basierte auf dem entsprechenden Schema. Aus diesem Grund sei von nun an für EEG-Frequenzen der Begriff "Frequenz" zuständig, sobald von chronobiologischer Rhythmik gesprochen wird, der Begriff "Periode".

Da die deutlichsten Veränderungen und geringsten Artefakte in den Temporal-, bzw. Occipitalkanälen zu finden waren, wurden die entsprechenden Ableitungen (rechts) zur Auswertung herangezogen.

Tabelle 3.2: Einteilung der chronobiologischen Frequenzen

Nr. der chronobiologischen Periode	Periode [h]	Bemerkungen
1	24	← circadian
2	12	← siehe Medikations-
3	8	effekte
4	4 - 6	← mittelfrequente
5	2 - 4	← ultradiane Rhythmen
6	1,3 - 2	← basaler Ruhe-Aktivi-
7	1 - 1,3	tatszyklus
8	0,8 - 1	

4. ERGEBNISSE

4.1 Kasuistik und Einzelauswertungen

Im folgenden werden die Patienten einzeln vorgestellt, ihre Krankengeschichte, klinische Diagnose, sowie Therapie zum Zeitpunkt der Untersuchung, als auch die besondere klinische Fragestellung für die jeweilige Ableitung erwähnt. Soweit bekannt, soll auch auf die Ätiologie und auf evtl. vorhandene Auffälligkeiten bei klinischen Tests eingegangen werden.

Im Anschluß an die jeweilige kasuistische Vorstellung der Patienten werden die Ergebnisse der Einzelauswertungen dargestellt, die sich einerseits aus den "makroskopischen" Befunden (vgl. 2.3.2) der "hidden line"-Plots und der chronobiologischen Frequenzprofile ergaben, andererseits aus "mikroskopischen" statistischen Tests, wie z.B. den Serienschnitten und rhythmometrischen Tabellierungen resultieren.

Zur Verdeutlichung der Interpretation sind für jeden Patienten die hidden line-Plots für die EEG-Kanäle occipital und temporal rechts dargestellt, da diese die größten Augenfälligkeiten, sowie die geringsten Artefakte aufwiesen. Die Interpretation jeweils eines über beide Kanäle gemittelten chronobiologischen Frequenzprofils schließt sich an. Die im Text erscheinenden genauen chronobiologischen Periodenangaben stammen aus den Serienschnitten und rhythmometrischen Tabellierungen, die jedoch im einzelnen nicht mehr abgebildet werden. Zur besseren Verständlichkeit der Interpretationen wurden die Kasuistik und die Einzelergebnisse in diesem Kapitel zusammengefaßt.

4.1.1 Fall 1a: M.L., Ableitung 1 -

Geschlecht:

weiblich

Geburtsdatum:

24.08.81

Alter z.Zt. der Ableitung:

8 Monate

Epilepsieform:

BNS-Krampfleiden

Ätiologie:

perinatale Asphyxie

Klinische Diagnosen:

BNS-Anfälle

spastische Diparese

V.a. zentrale Blindheit

Anamnestische Besonderheiten:

Z.n. Zwillingsgeburt in der 32. SW.

Auffällige Laborwerte:

keine

Besondere klinische Fragestellung für dieses EEG:

evtl. Beurteilung des Schweregrades des BNS-Anfallsleidens;

EEG-Befunde:

Hypersynchrone Aktivität (sharp-waves, poly-sharp-waves) über den vorderen Hirnabschnitten unabhängig voneinander, über den hinteren in Form einer kontinuierlichen Hypsarrhythmie spitzenpotentialarm;

Besonderheiten/Beobachtungen während der Polygraphie:

ständiger Opisthotonus; regelmäßig vor dem Einschlafen; häufige Krämpfe; weinerliches, unruhiges Kind;

Antikonvulsive Therapie:

Clonazepam

Medikationsschema:

0600/1400/2200

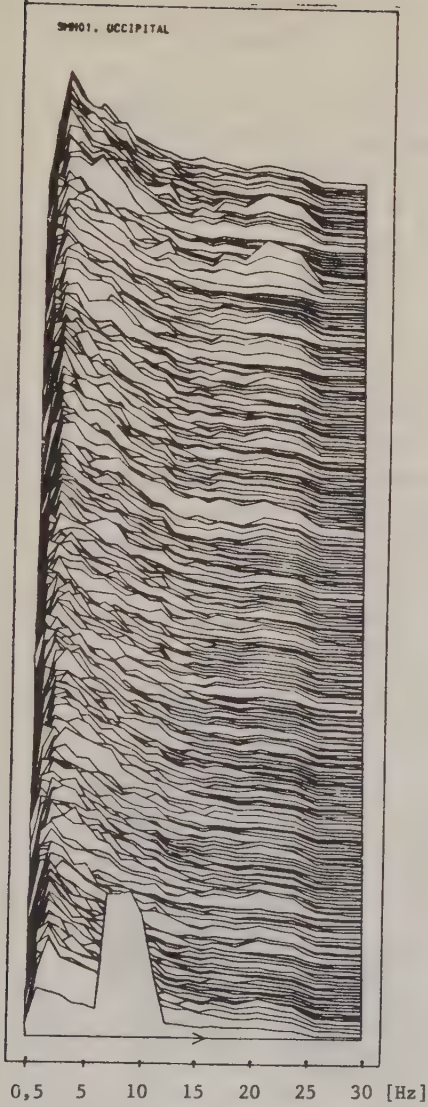


Abb. 4.1 a: Hidden-Line-Plot, occipital,
Ableitung 1 a;

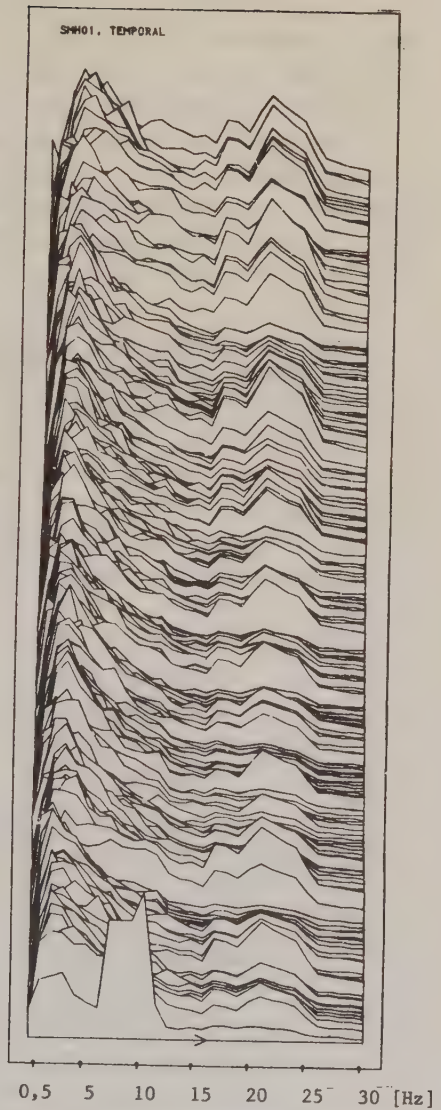


Abb. 4.1 b: Hidden-Line-Plot, temporal,
Ableitung 1 a;

Dieses Kind zeigt klinisch ausgesprochen starke Auffälligkeiten (s.o.). Bei der Betrachtung der hidden line-Plots (s.Abb. 4.1a und 4.1b) sticht als erste Auffälligkeit das starke Überwiegen niedriger EEG-Frequenzen ins Auge, was besonders im synchronisierenden Occipitalbereich ausgeprägt ist. Dies ist sicherlich auch auf das junge Alter (8 Monate) der Patientin zurückzuführen, dennoch läßt sich hier eine Verlangsamung diagnostizieren, die sich zu keinem Zeitpunkt der Ableitung verändert.

Die zweite makroskopische Auffälligkeit bei M.L. ist die ebenfalls in beiden Kanälen zu beobachtende geringe Variation des Frequenzmusters über den Zeitraum der 24-Std.-Ableitung. Dieser Sachverhalt läßt sich aus Abb. 4.1c deutlicher ersehen: die vorherrschenden tiefen Frequenzen (Delta-Bereich, im vorderen Teil der Abb., s.a. 4.4) zeigen wenig circadiane oder 12-Std.-Rhythmik zugunsten einer außerordentlich starken ultradianen Komponente.

Die verringerte Circadianperiodik im EEG deckt sich bei diesem Kind deutlich mit den beobachteten Verhaltensparametern "Schlaf" und "Unruhe" (s. Tab. 4.3). Ausschließlich die 12- und 8-Std.-Rhythmik zeigen - lediglich bei der Variablen "Schlaf" - signifikante Akrophasen ($p < 0,05$).

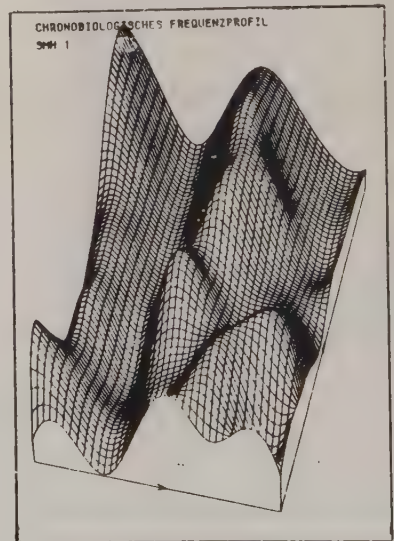


Abb.4.1 c: Frequenzprofil, Ableitung 1a;

4.1.2 Fall 2: A.-C.F., Ableitung 2 -

Geschlecht:

weiblich

Geburtsdatum:

30.10.78

Alter z.Zt. der Ableitung:

41 Monate

Epilepsieform:

myoklonisch-astatisches Anfallsleiden
(Lennox-Syndrom)

Ätiologie:

unbekannt

Klinische Diagnosen:

myoklonisch-astatische Anfälle
muscle-eye-brain-disease
Hydrocephalus
Muskeldystrophie
Sehbeeinträchtigung

Anamnestische Besonderheiten:

stark retardierter Entwicklungszustand

Auffällige Laborwerte:

keine

Besondere klinische Fragestellung für dieses EEG:

Therapie gilt als unzureichend, da Patientin
noch Krämpfe zeigt; Therapievorschlag;

EEG-Befunde:

low voltage, hochamplitudige Theta-Rhythmen,
Überlagerung durch Beta-Aktivität;

Besonderheiten/Beobachtungen während der Polygraphie:

sehr unruhiges Kind im Wachzustand; häufiges
Schreien;

Antikonvulsive Therapie:

Suximid

Medikationsschema:

0700/1300/1900

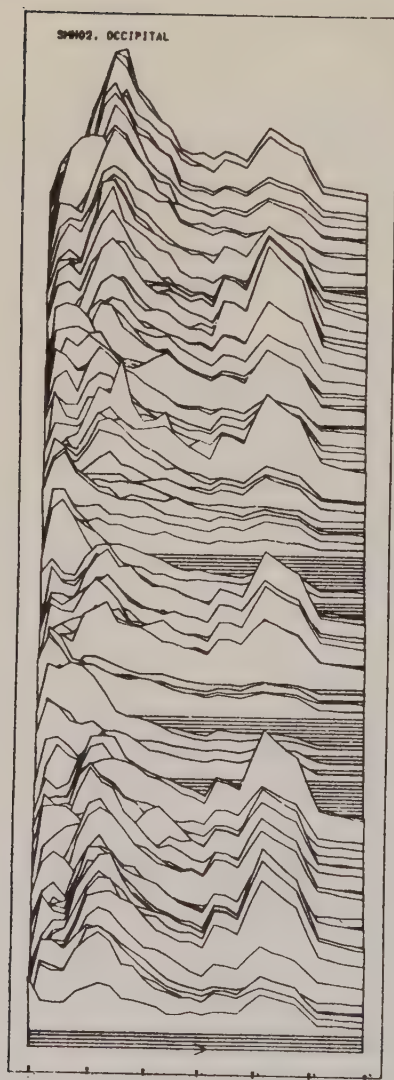


Abb. 4.2 a: Hidden-Line-Plot, occipital,

Ableitung 2 ;

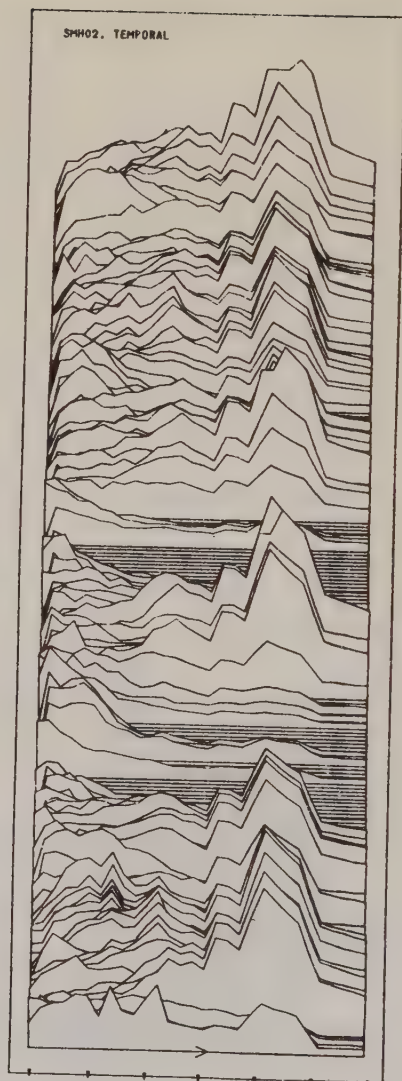


Abb.4.2 b: Hidden-Line-Plot, temporal,

Ableitung 2

A.-C.F. war mit 41 Monaten zum Zeitpunkt der Ableitung deutlich älter, als M.L. und zeigte - trotz des ebenfalls erheblichen Entwicklungsrückstandes dennoch erwartungsgemäß v.a. in der temporalen Ableitung (s. Abb. 4.2b) ein Überwiegen höherer EEG-Frequenzen, bei einer stark verminderten Delta-Aktivität. Vor allem occipital (Abb. 4.2a) läßt sich zu weiten Strecken der 24-Std.-Ableitung hohe Theta-Aktivität entdecken. Dies korreliert auch mit bereits früher erhobenen EEG-Befunden (s.o.).

Weiterhin ist aus den Abb. 4.2a und 4.2b ersichtlich, daß sich das Frequenzmuster über die 24 Stunden hinweg deutlich verändert. Dieser Sachverhalt zeigt sich eindrucksvoll in Abb. 4.2c, wo der fast durchgehende hohe linke Rand des Frequenzprofils den großen Anteil der 24-Stunden-Komponente an der Gesamtvariabilität verdeutlicht.

Aus Tab. 4.3 wird ersichtlich, daß die Circadianrhythmik nicht nur im EEG (hier im Delta-Band), sondern auch in der Verhaltensbeobachtung (Variable "Unruhe") signifikant nachweisbar ist.

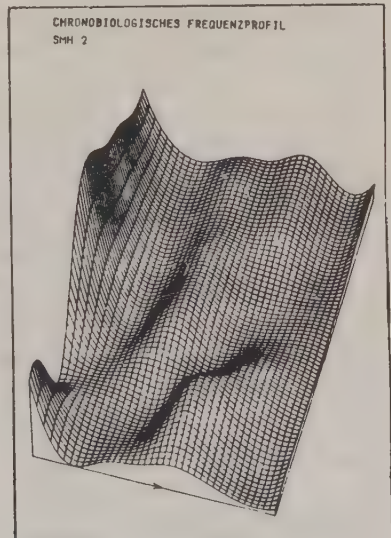


Abb.4.2 c: Frequenzprofil, Ableitung 2 ;

4.1.3 Fall 3: M.H., Ableitung 3 -

Geschlecht:

männlich

Geburtsdatum:

10.08.80

Alter z.Zt. der Ableitung:

20 Monate

Epilepsieform:

keine Epilepsie

Ätiologie:

Klinische Diagnosen:

Dysmorphiesyndrom

massiver posturaler und mentaler Entwicklungsrückstand; Myopie, Nystagmus;

Anamnestische Besonderheiten:

EPH-Gestose, Mens 8: wilde Wehen, grünes Fruchtwasser;

Besondere klinische Fragestellung für dieses EEG:

Vorliegen eines Anfallsleidens?

EEG-Befunde:

normales Schlaf-EEG, Stadium C und D. Keine konstanten Seiten- und Herdhinweise, keine hypersynchrone Aktivität, Anhalt für Hypsarrhythmie besteht nicht;

Besonderheiten/Beobachtungen während der Polygraphie:

sehr aufmerksames Kind; wacher Eindruck; differenziertes Verhaltensmuster; lernfähig;

Antikonvulsive Therapie:

keine

Medikationsschema:

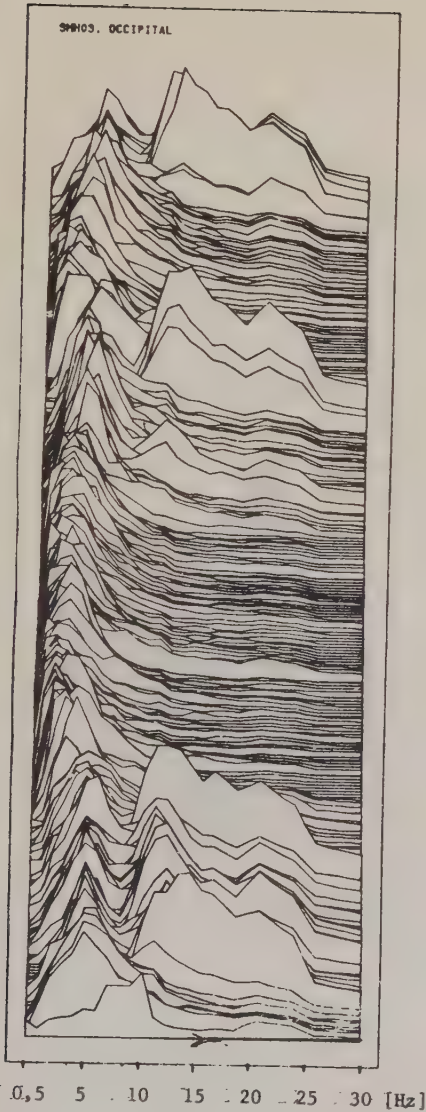


Abb. 4.3 a: Hidden-Line-Plot, occipital,
Ableitung 3 ;

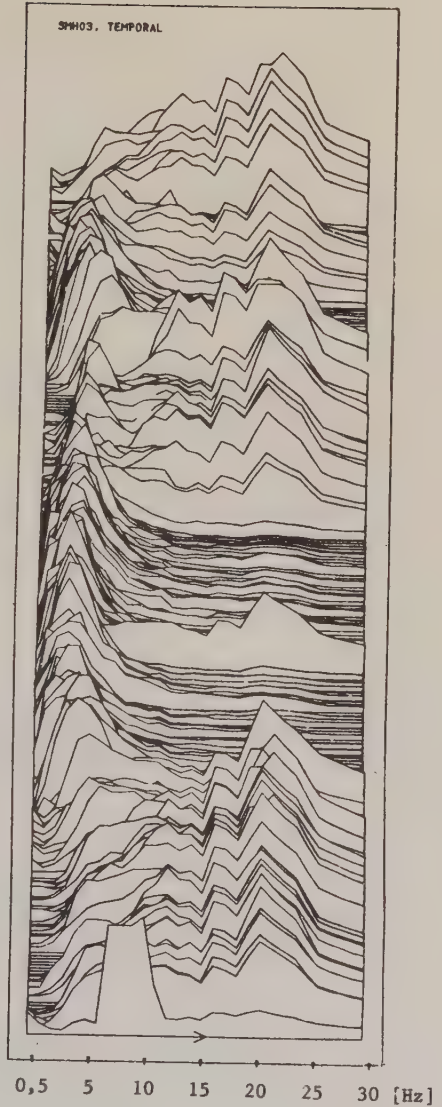


Abb. 4.3 b: Hidden-Line-Plot, temporal,
Ableitung 3 ;

Bei M.H. lag zum Zeitpunkt der Ableitung kein Anfallsleiden vor. So zeigt der 20 Monate alte Bub auch (s. Abb. 4.3a und 4.3b) ein reges Frequenzprofil mit einem altersgemäß entwickelten Theta-Grundrhythmus in den Wachphasen (in der Abb. gekennzeichnet).

Bei der Betrachtung des Frequenzprofils (s. Abb. 4.3c) wird deutlich, daß die 24-Std.-Komponente in nahezu allen Frequenzbereichen als dominierende Periodik imponiert. Hier sind vor allem die 12- und die 8-Std.-Aktivitäten wenig prominent.

Eindrucksvoll wird die Dominanz der Circadiankomponente in der Tab. 4.3 ersichtlich: sowohl das dort untersuchte Delta-Band, als auch die Verhaltensbeobachtung weisen die 24-Std.-Periodik als die vorherrschende aus.

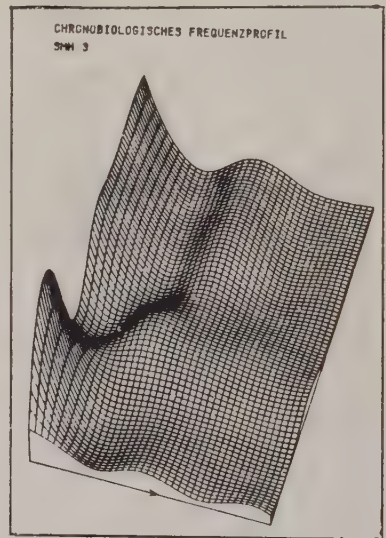


Abb.4.3 c: Frequenzprofil, Ableitung 3 ;

4.1.4 Fall 4: D.-L.L., Ableitung 4 -

Geschlecht:

männlich

Geburtsdatum:

22.04.81

Alter z.Zt. der Ableitung:

12 Monate

Epilepsieform:

BNS-Anfallsleiden

Ätiologie:

perinatale Schädigung nach Zwischenfall mit
Asphyxie

Klinische Diagnosen:

BNS-Anfallsleiden
Schwere zerebrale Störung
Mikrozephalie
Hirnatrophie
Tetraspastik

Anamnestische Besonderheiten:

keine

Besondere klinische Fragestellung für dieses EEG:

evtl. Beurteilung des Schweregrades des BNS-
Anfallsleidens

EEG-Befunde:

massive Krampfpotentiale; Hypsarrhythmie;

Besonderheiten/Beobachtungen während der Polygraphie:

völlig hypotones Kind; träge Reaktionen;
Reflexe stark abgeschwächt;

Antikonvulsive Therapie:

Clonazepam

Medikationsschema:

0600/1400/2200

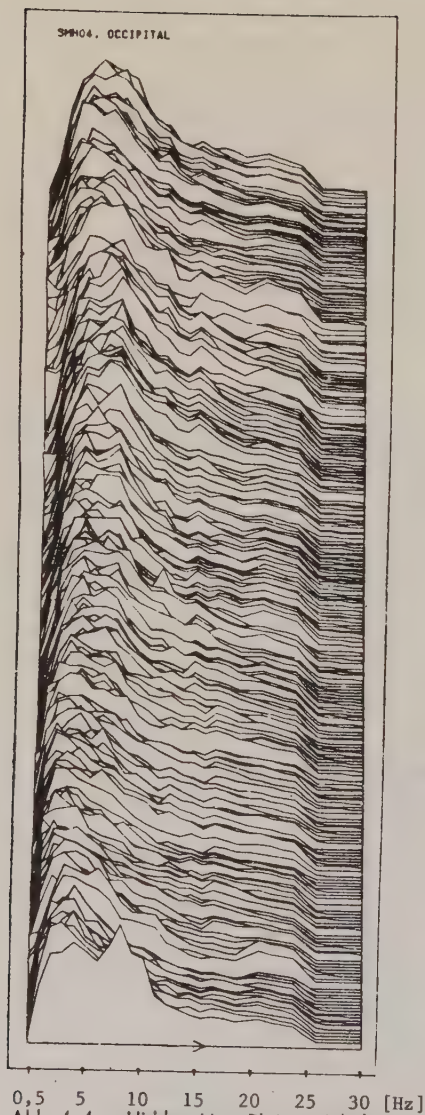


Abb. 4.4 a: Hidden-Line-Plot, occipital,
Ableitung 4 ;

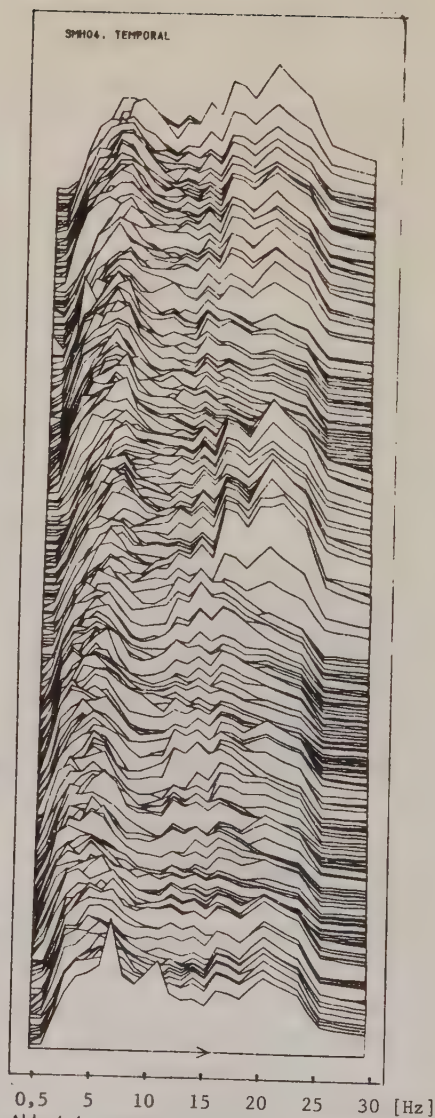


Abb. 4.4 b: Hidden-Line-Plot, temporal
Ableitung 4 ;

Dieser 12 Monate alte Bub mit klinisch gesichertem BNS-Anfallsleiden zeigt in dem Fall 1a (vgl. 4.1.1) nicht unähnliches Bild: Aus den hidden line-Plots (s. Abb. 4.4a und 4.4b) wird ein starkes Vorherrschen von EEG-Frequenzen aus dem Delta-Bereich deutlich, die temporal von Beta-Aktivität überlagert sind (Bezüglich der Interpretation dieser Beta-Überlagerung als Medikationseffekt s. 4.2.7).

Die Einförmigkeit des Frequenzmusters über den gesamten Ableitungszeitraum hinweg verdeutlicht die absolute Variationsarmut der EEG-Aktivität, die sich weniger deutlich in Abb. 4.4c ausdrückt (eine derart geringe Gesamtvariation läßt die Aussagekraft des chronobiologischen Frequenzprofils schwinden).

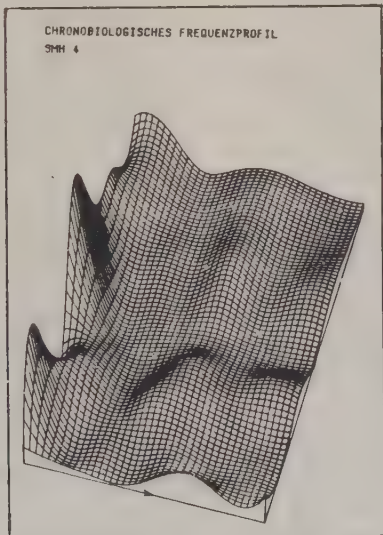


Abb.4.4 c: Frequenzprofil, Ableitung 4 ;

4.1.5 Fall 5: D.F., Ableitung 5 -

Geschlecht:

männlich

Geburtsdatum:

01.06.80

Alter, z.Zt. der Ableitung:

23 Monate

Epilepsieform:

BNS-Anfallsleiden

Ätiologie:

Tokolyse, 6 Tg. nach ET eingeleitet, Cerclage
in Mens 6;

Klinische Diagnosen:

BNS-Krämpfe
Entwicklungsrückstand
Dysmorphiesyndrom
Strabismus divergens
Analfistel

Anamnestische Besonderheiten:

starke Anfälle vor der Untersuchung; deutliche
Augenkrämpfe;

Besondere klinische Fragestellung für dieses EEG:

klinisches Anfallsbild persistent? Nachts
Anfälle? ACTH-Kur indiziert?

EEG-Befunde:

keine kontinuierliche Hypsarrhythmie

Besonderheiten/Beobachtungen während der Polygraphie:

Äußerst unruhiges Kind; schläft sehr unregelmäßig;

Antikonvulsive Therapie:

Clonazepam
Phenobarbital

Medikationsschema:

Clonazepam: 0600/1400/2200
Phenobarbital: 1400/2200

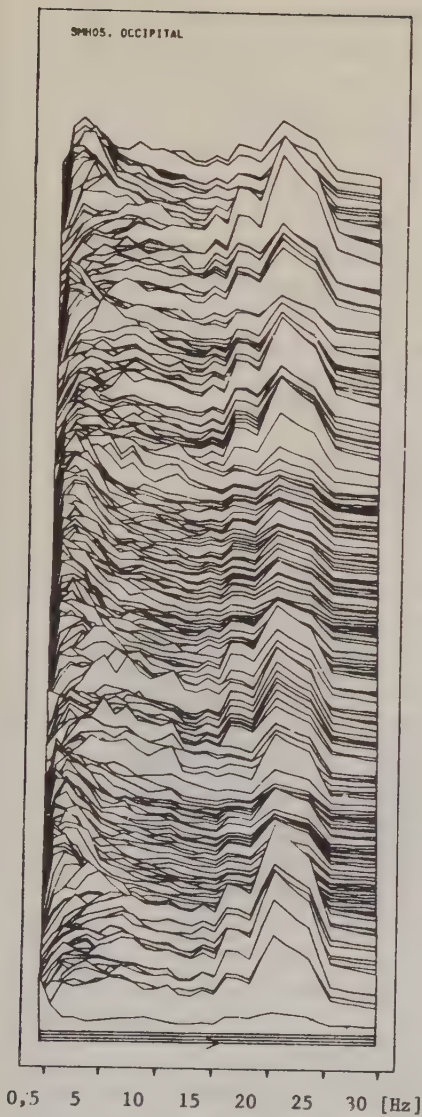


Abb. 4.5 a: Hidden-Line-Plot, occipital,
Ableitung 5 ;

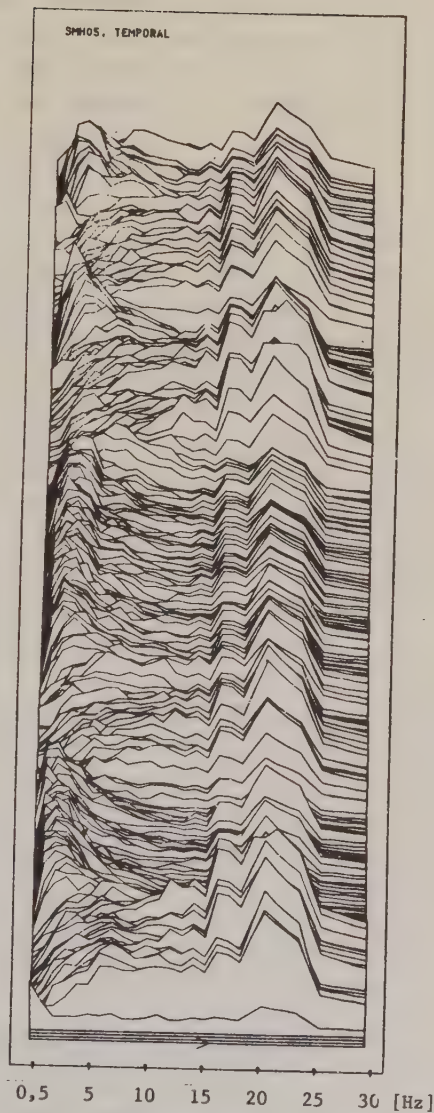


Abb. 4.5 b: Hidden-Line-Plot, temporal,
Ableitung 5 ;

D.F., der zum Zeitpunkt der Ableitung 23 Monate alt war, zeigt in den Abb. 4.5a und 4.5b vornehmlich vorherrschende Delta-Aktivität, die sowohl occipital als auch temporal von Beta-Wellen stark überlagert ist.

Das Frequenzprofil von D.F. (s. Abb. 4.5c) weist ein Vorherrschen der 12- bzw. 8-Std.-Komponente in fast allen EEG-Frequenzbereichen, als auch eine starke Ultradianrhythmik bei großer Gesamtvariation auf. Diesen Befund kann man sowohl mit dem klinischen Bild (offensichtlich mangelhafte medikamentöse Einstellung bei hoher Krampfbereitschaft) als auch mit dem Verhalten während der Ableitung (s. Tab. 4.3) durchaus in Einklang bringen.

Delta-Band, Schlaf, und Unruhe demonstrieren hier eine prominente 8-Std.-Periodik. Die relativ geringe Standardabweichung der Verhaltensparameter verdeutlicht die diskrete Akrophasenlage.

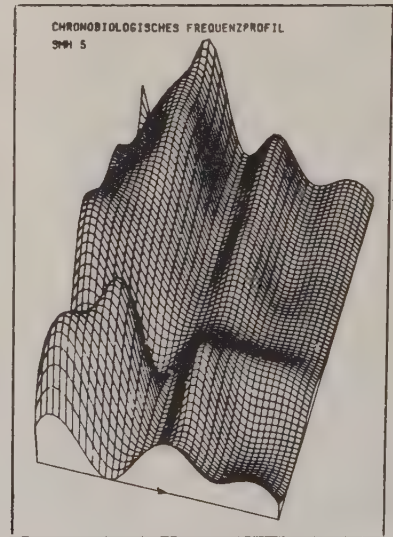


Abb.4.5 c: Frequenzprofil, Ableitung 5 ;

4.1.6 Fall 6: N.K., Ableitung 6 -

Geschlecht:

weiblich

Geburtsdatum:

29.10.79

Alter z.Zt. der Ableitung:

30 Monate

Epilepsieform:

myoklonisch-astatisches Anfallsleiden
(Lennox-Syndrom)

Ätiologie:

Z.n. Frühgeburt; schwerer perinataler Zerebralschaden;

Klinische Diagnosen:

Lennox-Syndrom
schwerer Zerebralschaden
spastische Diparese im Zustand der Tetraparese mit dystonen Attacken
Strabismus convergens
psychomotorischer Entwicklungsrückstand
hochgradige Seitenventrikelerweiterung

Anamnestische Besonderheiten:

Z.n. Frühgeburt; stinkendes Fruchtwasser;
deutlich pathologische Reflexe (Babinski, Medioplantarreflex);

Besondere klinische Fragestellung für dieses EEG:

Auftreten myoklonisch-astatischer Krämpfe
während der Therapie?

EEG-Befunde:

multifokale EEG-Veränderungen; häufige Spikes

Besonderheiten/Beobachtungen während der Polygraphie:

ausgeprägtes "responding smile"; großes
Zuneigungsbedürfnis; begrenzt lernfähig;
gelegentliche überschießende motorische
Reaktionen;

Antikonvulsive Therapie:

Primidon

Medikationsschema:

0700/1900

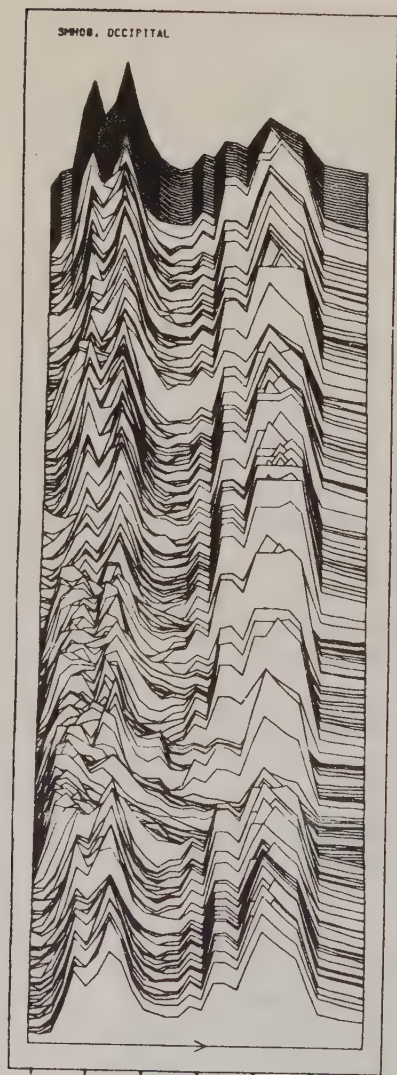


Abb. 4.6 a: Hidden-Line-Plot, occipital,

Ableitung 6 ;

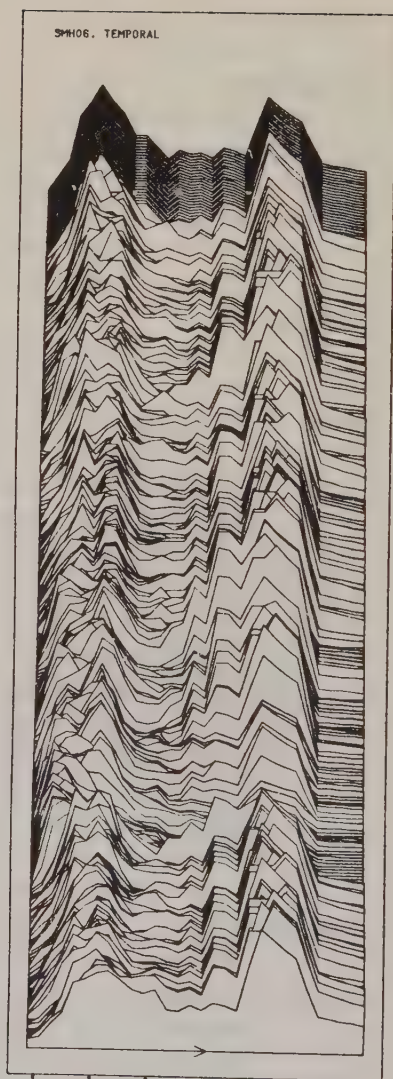


Abb. 4.6 b: Hidden-Line-Plot, temporal,

Ableitung 6 ;

Rein makroskopisch zeigen die hidden line-Plots (s. Abb. 4.6a und 4.6b) der 30 Monate alten N.K. große Ähnlichkeit mit Fall 2 (vgl. 4.1.2). Es herrschen vor allem Frequenzen aus dem Theta-Bereich vor, bei gleichzeitiger Beta-Überlagerung.

Auch hier demonstriert das Frequenzprofil (s. Abb. 4.6c) einen relativ starken Anteil der 24-Std.-Rhythmik an der Gesamtvariabilität. Stärker als in Fall 2 erkennt man eine hohe relative Variabilität im ultradianen Bereich.

Beide Kinder (N.K. und A.-C.F.) litten zum Zeitpunkt der Ableitung an myoklonisch-astatischen Krämpfen, die Unterschiede liegen vornehmlich in der Medikation der beiden Fälle (vgl. 4.2.7).

Auch im Schlafverhalten dominiert die circadiane Periode. Hier wird, wie bereits zuvor in den Ableitungen 3 und 4, die Kongruenz der Akrophasen für die signifikanten Rhythmen (24- und 12-Std.) im Delta-Band und im Schlaf deutlich.

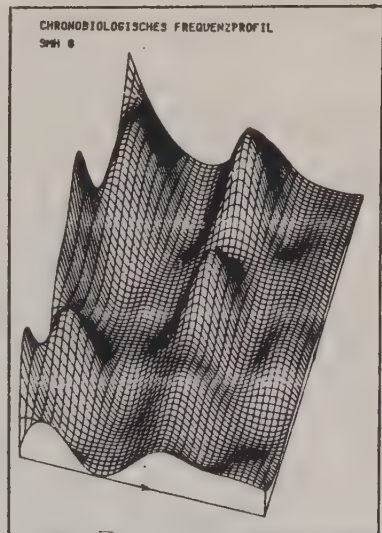


Abb.4.6 c: Frequenzprofil, Ableitung 6 :

4.1.7 Fall 7: N.B., Ableitung 7 -

Geschlecht:

weiblich

Geburtsdatum:

27.03.75

Alter z.Zt. der Ableitung:

84 Monate

Epilepsieform:

Z.n. myoklonisch-astatischem Anfallsleiden
(Lennox-Syndrom), V.a. Absencen;

Ätiologie:

perinataler Zerebralschaden

Klinische Diagnosen:

Z.n. Lennox-Syndrom
minimale cerebrale Bewegungsstörung
cerebrales Anfallsleiden (Pyknolepsie)
psychomotorischer Entwicklungsrückstand

Anamnestiche Besonderheiten:

Myopie beidseits (ca. 2 dpt.)

Auffällige Laborwerte:

vermehrte Glykokoll-Ausscheidung bei normalen
Aminosäurespiegeln

Besondere klinische Fragestellung für dieses EEG:

Vorliegen von Absencen

EEG-Befunde:

pathologisches Müdigkeits-EEG; multifokale
hypersynchrone Aktivität; im Einschlaf- und
Wach-EEG keine erkennbare Gliederung; beim
Einschlafen in mittleren und hinteren Ab-
schnitten (rechts temporal) hypersynchrone
Aktivität mit Spike-Wave-Komplexen und Sharp-
Slow-Wave-Komplexen; general. K-Komplexe;
2-3/s-Wellen, v.a. rechts central;

Besonderheiten/Beobachtungen während der Polygraphie:

lebhaftes, unkompliziertes Kind; distanzloses
umgängliches Verhalten; lernfähig; während
der gesamten Ableitungsdauer keine klinischen

Anfälle zu beobachten;

Antikonvulsive Therapie:

Primidon

Medikationsschema:

0700/1300/1900

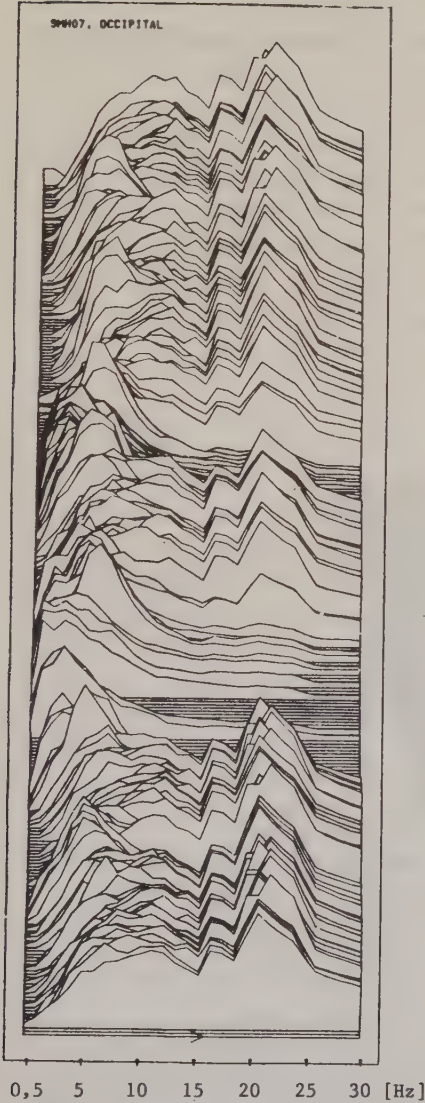


Abb. 4.7 a: Hidden-Line-Plot, occipital,
Ableitung 7 ;

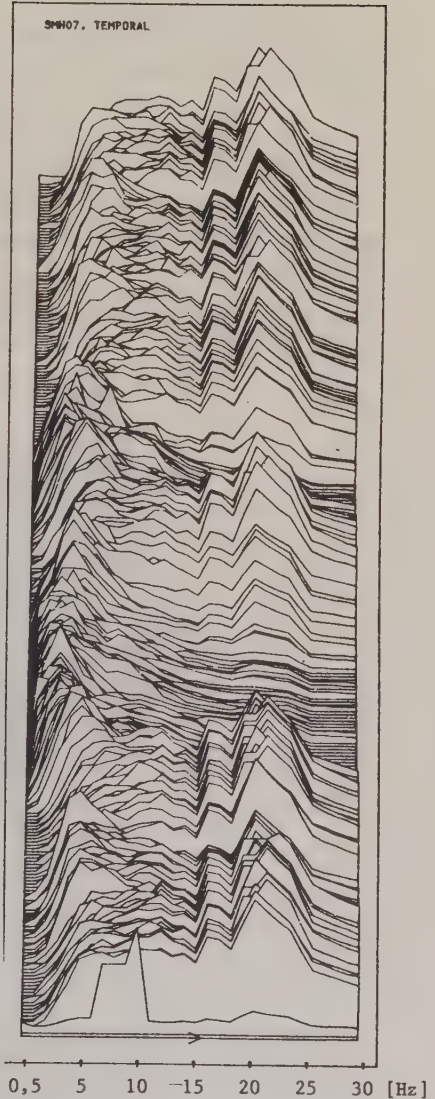


Abb. 4.7 b: Hidden-Line-Plot, temporal,
Ableitung 7 ;

Auch im Falle von N.B. (Z.n. myoklonisch-astatischem Anfallsleiden) weisen die Abb. 4.7a und 4.7b auf vorherrschende Theta-Frequenzen hin, die auch hier von Beta-Aktivität überlagert sind.

Das chronobiologische Frequenzprofil (s. Abb. 4.7c) läßt auch hier die stark vorherrschende 24-Std.-Rhythmik erkennen, bei stark zurückgedrängten ultradianen Komponenten.

Die Tab. 4.3 verdeutlicht die Dominanz der Circadian-periodik bei diesem Kind und demonstriert erneut eine nahezu gleiche Phasenlage für das Delta-Band und die Verhaltensvariable "Schlaf".

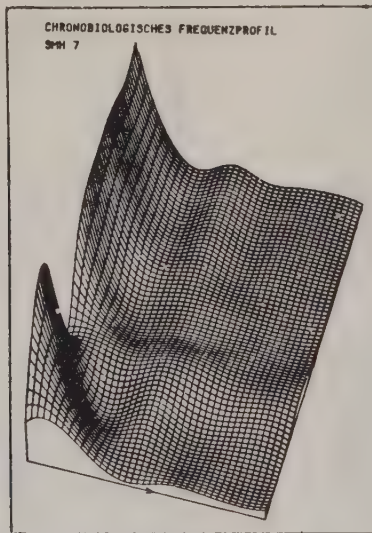


Abb.4.7 c: Frequenzprofil, Ableitung 7 ;

4.1.8 Fall 1b: M.L., Ableitung 8 -

Da es sich bei dieser Ableitung um dasselbe Kind, wie in 4.1.1 handelt, werden hier nur die Unterschiede zur ersten Ableitung aufgeführt.

Alter z.Zt. der Ableitung:

11 Monate

Epilepsieform:

BNS-Anfallsleiden, jedoch deutlich gebesserte Symptomatik;

Auffällige Laborwerte:

in der Serum-Elektrophorese Alpha-2-Globulin erhöht; Vorliegen eines Infekts;

Besondere klinische Fragestellung für dieses EEG:

Befundbesserung gegenüber Ableitung I; weiterhin Vorliegen einer Hypsarrhythmie?

EEG-Befunde:

leichte hypersynchrone Aktivität; gelegentliche Spike-Wave-Komplexe temporal links, weniger häufig parieto-occipital rechts; deutliche Befundbesserung gegenüber früheren EEG-Befunden; keine Hypsarrhythmie mehr;

Besonderheiten/Beobachtungen während der Polygraphie:

schläft viel; wesentlich geringere Opisthotonushaltung als bei der I. Ableitung; keine klinischen Krampfzeichen;

Antikonvulsive Therapie:

Clonazepam

Phenobarbital

Medikationsschema:

Clonazepam: 0600/1400/2200

Phenobarbital: 0600/1800

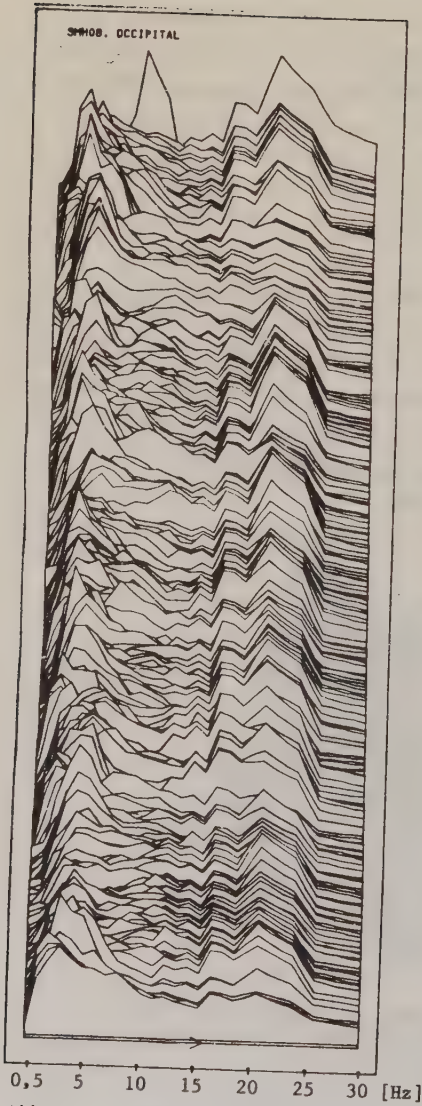


Abb. 4.8 a: Hidden-Line-Plot, occipital,
Ableitung 1 b;

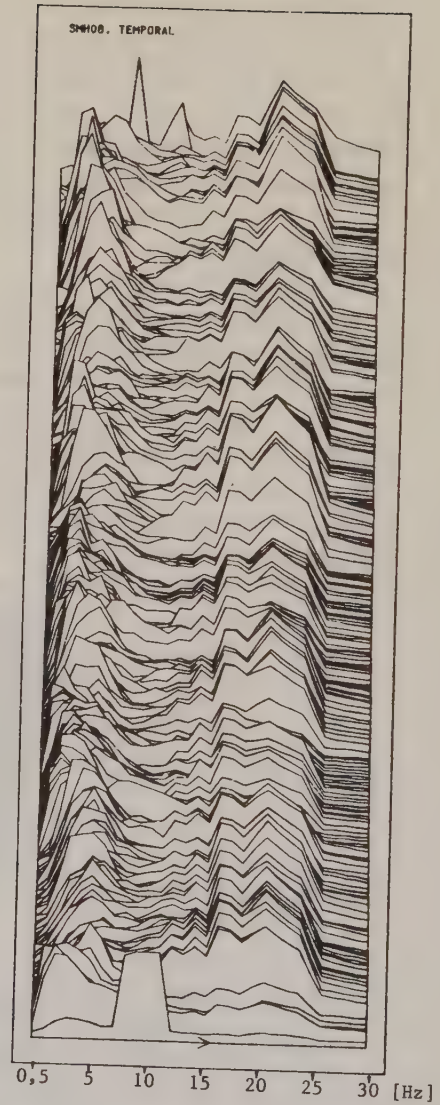


Abb. 4.8 b: Hidden-Line-Plot, temporal,
Ableitung 1 b;

Nach gebessertem klinischem Befund wurde M.L. nochmals zur 24-Std.-Polygraphie herangezogen und zeigt im Vergleich mit der ersten Ableitung deutliche Veränderungen:

Die Abb. 4.8a und 4.8b verdeutlichen die stark vermehrte Beta-Aktivität bei nahezu unverändertem Delta-Grundrhythmus.

Aus den Abb. 4.8a und 4.8b, besser aus Abb. 4.8c wird die Zunahme der Gesamtvariabilität deutlich. Interessant erscheint hierbei, daß dies nicht zugunsten einer (physiologischen) Zunahme der circadianen Komponente beruht, sondern sich im wesentlichen im ultradianen Bereich abspielt. Vornehmlich im hochfrequenten Beta-Bereich (hinterer Teil von Abb. 4.8c) zeigt sich eine deutliche Zunahme der 8-Std.-Rhythmik.

Dies gilt auch für den Verhaltensparameter "Unruhe" (s. Tab. 4.3). Es ist aus der Tabelle jedoch ersichtlich, daß sich für keinen der gelisteten Parameter im Vergleich zur Vorableitung (1a) eine Circadianperiodik entwickelt hat.

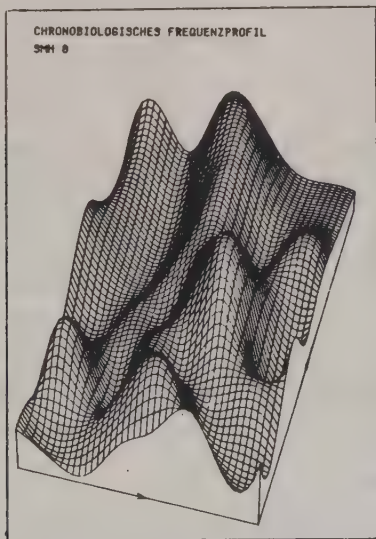


Abb.4.8 c: Frequenzprofil, Ableitung 1b;

4.1.9 Fall 8a: M.K., Ableitung 9 -

Geschlecht:

weiblich

Geburtsdatum:

15.07.81

Alter z.Zt. der Ableitung:

11 Monate

Epilepsieform:

BNS-Anfallsleiden

Ätiologie:

postpartale Asphyxie;

Klinische Diagnosen:

BNS-Krämpfe

Z.n. Zwillingsgeburt

zentrale Blindheit

schwere hirnorganische Schädigung mit Tetra-
spastik

Mikrozephalie mit Ventrikelerweiterung

Anamnestiche Besonderheiten:

häufige Anfälle; ACTH-Kur vor der Ableitung;
peripheres Hörvermögen leicht gestört (lt.
electric response audiometry); Z.n. Neugebo-
renenkrämpfen;

Besondere klinische Fragestellung für dieses EEG:

Besserung des Krampfleidens nach ACTH-Kur?

EEG-Befunde:

vor ACTH-Kur: EEG im Schlaf- und Wachzustand
mit kontinuierlicher Hypsarrhythmie; ab
Beginn der ACTH-Kur deutliche Besserung und
Amplitudenabflachung; keine Hypsarrhythmie;

Besonderheiten/Beobachtungen während der Polygraphie:

Rhinitis; Bronchitis; apathisch;

Antikonvulsive Therapie:

Phenobarbital

Medikationsschema:

0600/1400/2200

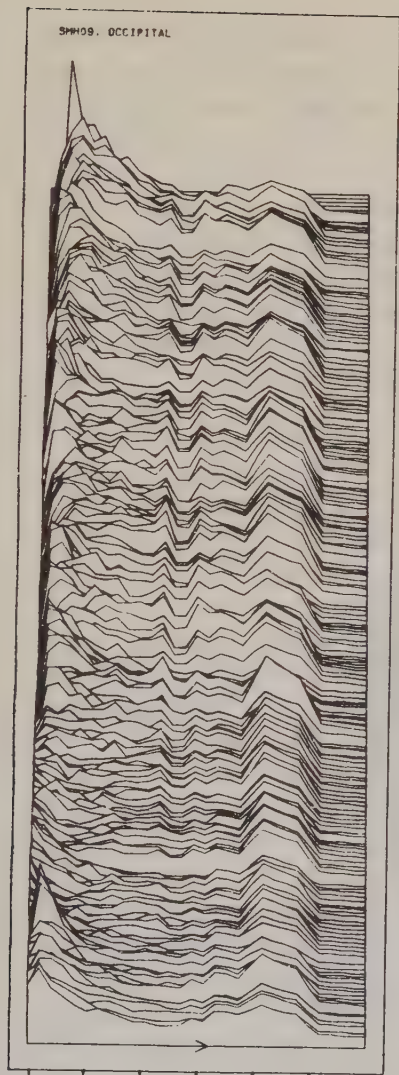


Abb. 4.9 a: Hidden-Line-Plot, occipital,

Ableitung 8 a;

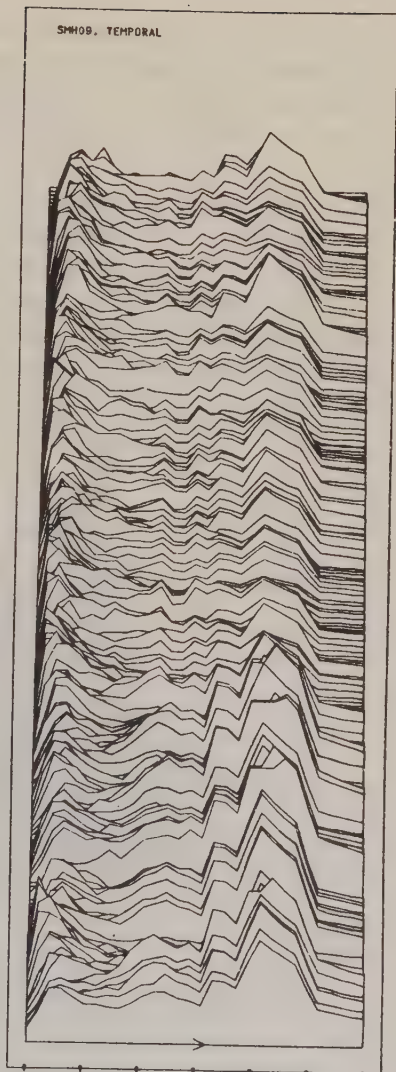


Abb. 4.9 b: Hidden-Line-Plot, temporal,

Ableitung 8 a;

Auch die 11 Monate alte M.K. mit BNS-Anfallsleiden (zum Zeitpunkt der Ableitung unter antikonvulsiver Therapie) zeigt im EEG eine vorherrschende Delta-Grundaktivität mit Beta-Überlagerung (s. Abb. 4.9a und 4.9b).

Im chronobiologischen Frequenzprofil (s. Abb. 4.9c) wird das Vorherrschen ultradianer Komponenten im Delta-Bereich deutlich, bei gleichzeitigem Circadiananteil. Der relativ hohe circadiane Peak im Beta-Bereich ist sicherlich ohne klinische Relevanz, zumal die Gesamtvariabilität bei diesem Kind relativ niedrig ist.

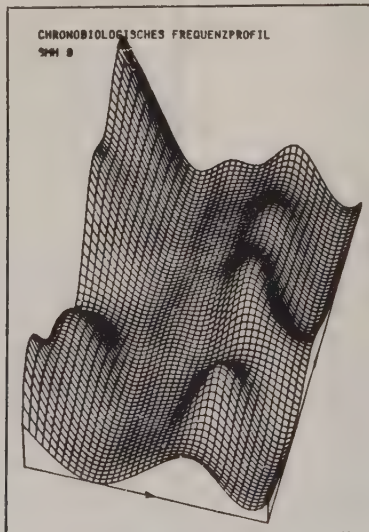


Abb.4.9 c: Frequenzprofil, Ableitung 8a;

4.1.10 Fall 9a: M.M., Ableitung 10 -

Geschlecht:

weiblich

Geburtsdatum:

31.07.81

Alter z.Zt. der Ableitung:

11 Monate

Epilepsieform:

BNS-Anfallsleiden

Ätiologie:

Atemnotsyndrom

Klinische Diagnosen:

BNS-Krämpfe

Z.n. Zwillingsgeburt in der 32. SW.

mit Komplikationen

allgemeine Retardierung

Sehbehinderung

spastische Zerebralparese

Anamnestische Besonderheiten:

Nach der Geburt als 2. Zwillings: Atemnotsyndrom und Aspirationspneumonie; Hyperbilirubinämie; Ventrikelblutung; Neugeborenenkrämpfe; rezidivierende Apnoen; Sehbehinderung noch ungeklärt; linkskonvexe Kypho-linksconvexe Kyphoskoliose;

Auffällige Laborwerte:

Clonazepam - Blutspiegel erhöht (57 ng/ml; Norm: 5-50 ng/ml)

Besondere klinische Fragestellung für dieses EEG:

sind klinisch Anfälle vorhanden? Noch Hypsarrhythmie sichtbar im EEG?

EEG-Befunde:

Befundbesserung gegenüber früheren EEG-Befunden; keine Hypsarrhythmie mehr;

Besonderheiten/Beobachtungen während der Polygraphie:

unruhiges Kind; Opisthotonusstellung; motorische Retardierung;

Antikonvulsive Therapie:

Clonazepam

Medikationsschema:

0600/1400/2200

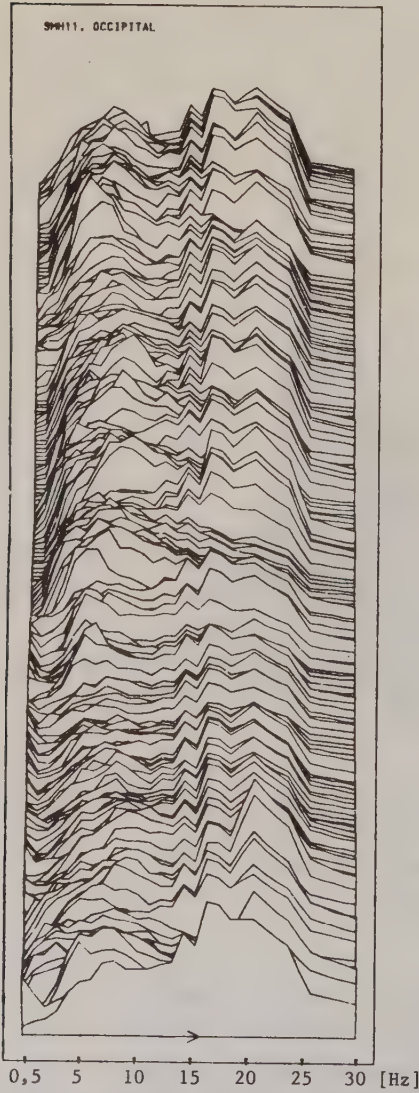


Abb. 4.10a: Hidden-Line-Plot, occipital,
Ableitung 9a;

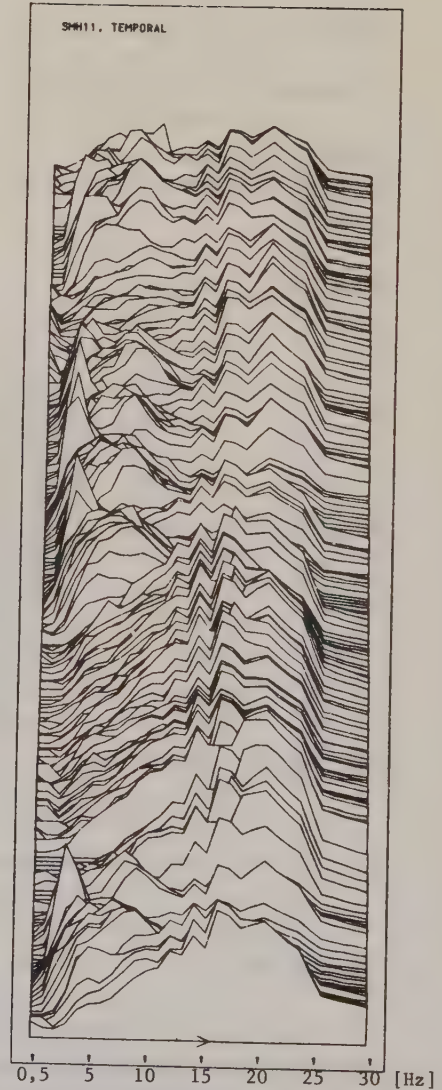


Abb. 4.10 b: Hidden-Line-Plot, temporal,
Ableitung 9a;

Die 11 Monate alte M.M. mit der Diagnose BNS-Krämpfe war zum Zeitpunkt der Langzeit-Polygraphie ohne Hypsarrhythmie, stand jedoch unter hoher Clonazepam-Therapie mit toxischen Blutspiegeln.

Die Abb. 4.10a und 4.10b zeigen ein unregelmäßiges Vorherrschen von Frequenzen im tiefen Theta-Bereich mit einer ausgeprägten Überlagerung von Beta-Aktivität, die wohl durch den starken Medikamenteneinfluß erklärbar ist.

Bei der Betrachtung des chronobiologischen Frequenzprofils (s. Abb. 4.10c) fallen die beiden ausgeprägten Peaks im ultradianen Periodenbereich sofort ins Auge, wobei die Circadian-, wie auch die Aktivität im Bereich des "basic rest-activity cycle" (nach KLEITMAN, 1969, 63), sichtlich an der Gesamtvariabilität keinen Anteil haben.

Die Beobachtungen der Verhaltensparameter (s. Tab. 4.3) decken sich mit den EEG-Auswertungen weitgehend. Überlappende, sehr diskrete (geringe Standardabweichung) Akrophasen der Schlaf- und Delta-Rhythmik und die exakt antiphasische Unruhe-Akrophase im 8-Std.-Bereich untermauern die Befunde aus dem Frequenzprofil.

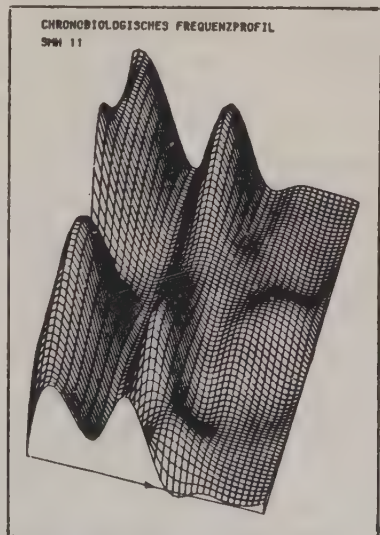


Abb. 4.10 c: Frequenzprofil, Ableitung 9a;

4.1.11 Fall 9b: M.M., Ableitung 11 -

Da es sich hier um dasselbe Kind wie in 4.1.10 handelt, seien im folgenden nur die Unterschiede zur ersten Ableitung dargestellt.

Alter z.Zt. der Ableitung:

12 Monate

Epilepsieform:

V.a. myoklonisch-astatische Krämpfe
(Lennox-Syndrom)

Besondere klinische Fragestellung für dieses EEG:

EEG-Befund? Vorliegen eines Lennox-Syndroms?

EEG-Befunde:

occipitale und parietale Herde, v.a. rechts;
Spike-Wave- und Polyspike-Wave-Komplexe;
jedoch keine Hypsarrhythmie;

Besonderheiten/Beobachtungen während der Polygraphie:

unruhiges Kind; weinerlich; reagiert auf geringe taktile Reize mit Schreien; motorisch retardiert; gel. krampfartiger Tonusverlust;

Antikonvulsive Therapie:

Phenobarbital

Medikationsschema:

0600/1400/2200

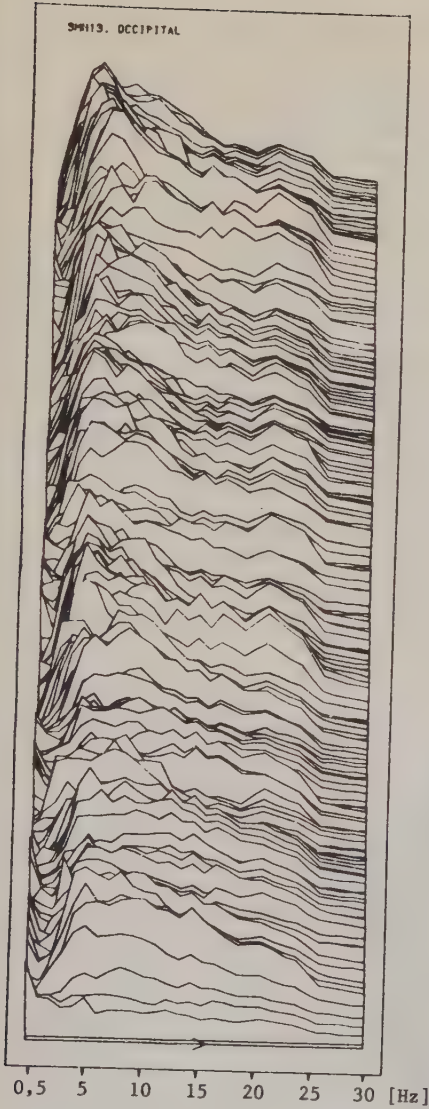


Abb. 4.11a: Hidden-Line-Plot, occipital,
Ableitung 9b;

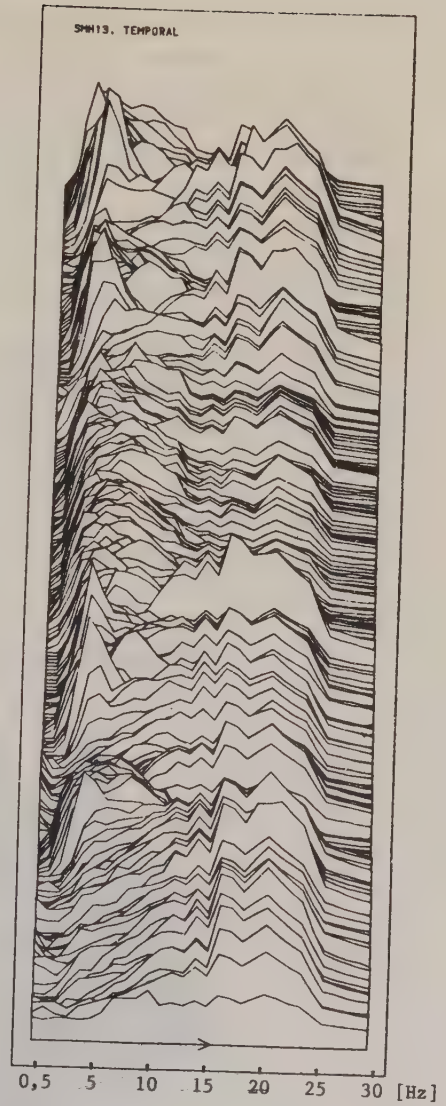


Abb. 4.11 b: Hidden-Line-Plot, temporal,
Ableitung 9b;

Einen Monat nach der ersten Ableitung wurde M.M. nochmals einer Langzeit-Polygraphie unterzogen, da die antikonvulsive Therapie inzwischen geändert worden war. Außerdem bestand der dringende Verdacht, daß das BNS-Leiden in ein Lennox-Syndrom übergegangen war.

Vor allem in der occipitalen Ableitung (s. Abb. 4.11a) wird der starke Rückgang der Beta-Überlagerung deutlich, bei weiterhin vorherrschender niedriger Theta-Aktivität.

Auch das chronobiologische Frequenzprofil (s. Abb. 4.11c) demonstriert einschneidende Veränderungen: Die hohe Ultradiankomponente ist zugunsten einer verstärkten circadianen Rhythmik deutlich zurückgegangen.

Tab. 4.3 läßt die Entwicklung der 24-Std.-Rhythmik eindrucksvoll erkennen. Sowohl Schlaf- als auch Delta-Band demonstrieren nun signifikante circadiane Variation.

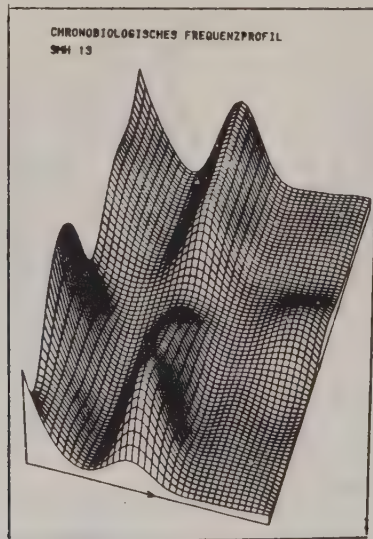


Abb. 4.11 c: Frequenzprofil, Ableitung 9b;

4.1.12 Fall 8b: M.K., Ableitung 12 -

Bei dieser Ableitung wurde das Kind M.K. (vgl. 4.1.9) zum zweiten Mal untersucht. Daher seien auch hier nur die Unterschiede zu 4.1.9 erläutert:

Alter z.Zt. der Ableitung:

13 Monate

Epilepsieform:

BNS-Anfallsleiden

Besondere klinische Fragestellung für dieses EEG:

Therapieänderung; daraus resultierende
Änderung des Krankheitsbildes?

EEG-Befunde:

beidseits über den vorderen und mittleren
Hirnabschnitten reichlich hypersynchrone
Aktivität, unabhängig voneinander, im Sinne
einer Hypsarrhythmie;

Besonderheiten/Beobachtungen während der Polygraphie:

häufige, z.T. multiple BNS-Krämpfe; v.a.
nachts, aber auch tagsüber zu beobachten;

Antikonvulsive Therapie:

Clonazepam

Phenobarbital

Medikationsschema:

0600/1400/2200

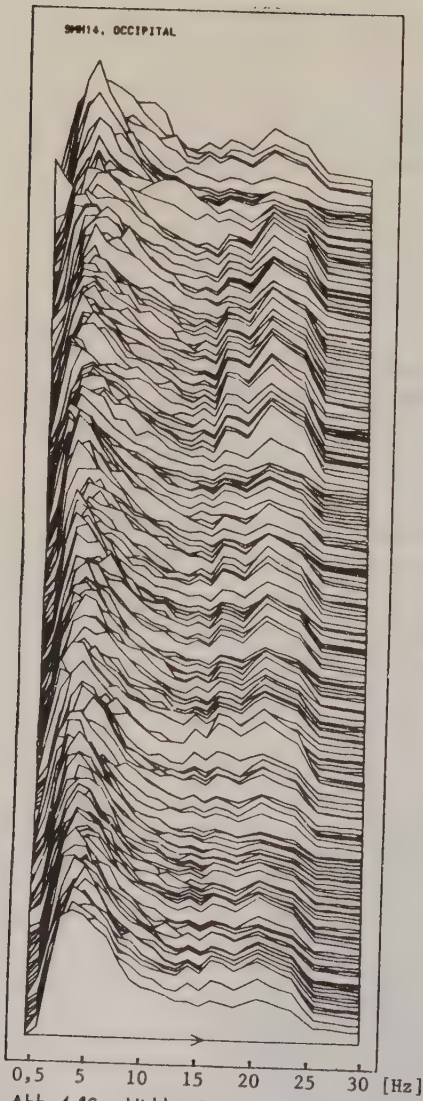


Abb. 4.12a: Hidden-Line-Plot, occipital,
Ableitung 8 b;

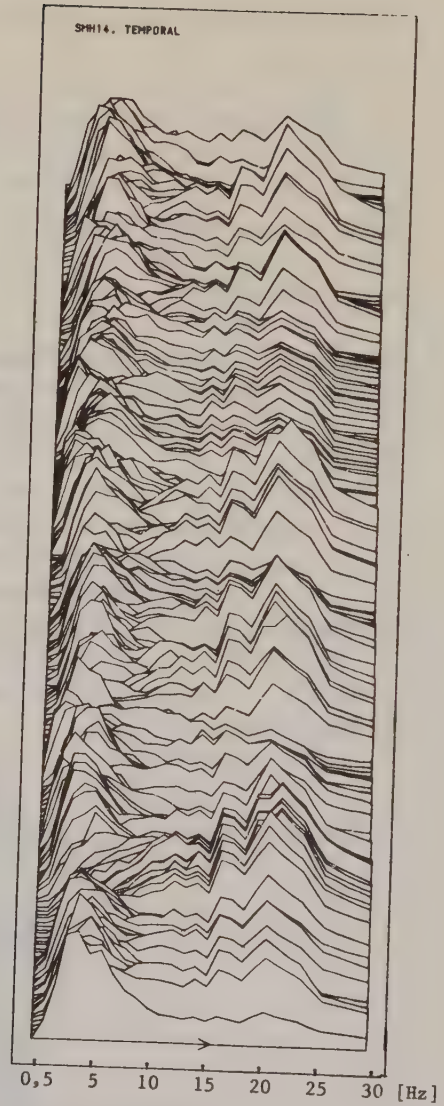


Abb. 4.12 b: Hidden-Line-Plot, temporal,
Ableitung 8 b;

Nach Therapieänderung und folgender deutlicher Verschlechterung des klinischen Befundes wurde auch M.K. (vgl. 4.1.9) erneut langzeitpolygraphisch untersucht.

Wie bereits bei der ersten Ableitung zeigen sich bei der inzwischen 13 Monate alten M.K. eine vorherrschende Delta-Aktivität mit nun jedoch ausgeprägter Beta-Überlagerung (s. Abb. 4.12a und 4.12b).

Stärkere Unterschiede werden jedoch im chronobiologischen Frequenzprofil (s. Abb. 4.12c) ersichtlich: Die circadiane Komponente ist in allen EEG-Frequenzbereichen stark zurückgedrängt, niedrige Ultradianperioden herrschen vor, und besonders im Beta-Band manifestiert sich eine ausgeprägte 8-Stunden-Komponente.

Diese 8-Std.-Rhythmik tritt erstmals auch im Verhalten (Schlaf, s. Tab. 4.3) auf. Trotz ersichtlicher Prominenz dieser Komponente bleibt die circadiane Variation über der Signifikanzgrenze.

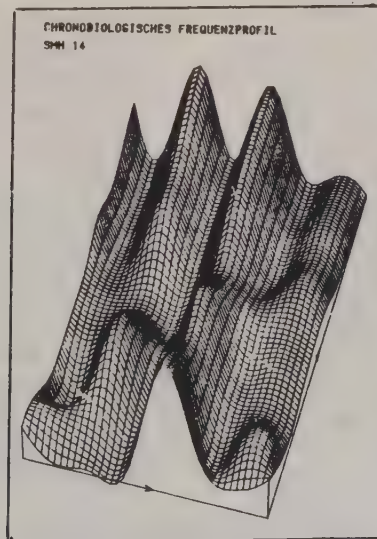


Abb.4.12c: Frequenzprofil, Ableitung 8b;

4.1.13 Fall 10a: M.Ha., Ableitung 13 -

Geschlecht:

weiblich

Geburtsdatum:

03.12.81

Alter z.Zt. der Ableitung:

11 Monate

Epilepsieform:

BNS-Anfallsleiden

Ätiologie:

postpartale Asphyxie

Klinische Diagnosen:

BNS-Krämpfe

spastische Diparese aus hypotonem Syndrom

V.a. zentrale Blindheit

schwere mentale Entwicklungsstörung

hochgradige symmetrische Seitenventrikel-
erweiterung

Mikrozephalie

Anamnestiche Besonderheiten:Tokolyse und Cerclage in der 34. SW.; Risiko-
schwangerschaft; Sectio in der 35. SW.Auffällige Laborwerte:

keine

Besondere klinische Fragestellung für dieses EEG:

Vorliegen einer Hypsarrhythmie

EEG-Befunde:

kontinuierliche, general. Hypsarrhythmie;
teilweise synchronisiert auftretend; strek-
kenweise arm an Spitzenpotentialen; Black-
out-Strecken nur angedeutet; generalisierter
Raptus hypersynchroner Aktivität; patholo-
gisches Müdigkeits- und Schlaf-EEG ohne
sicher abgrenzbare Schlafstadien; tonische
Streckkrämpfe; 14-15/s-Aktivität;

Besonderheiten/Beobachtungen während der Polygraphie:

sehr unruhiges Kind; weint häufig; zeigt BNS-

Krämpfe;
Antikonvulsive Therapie:
 keine
Medikationsschema:

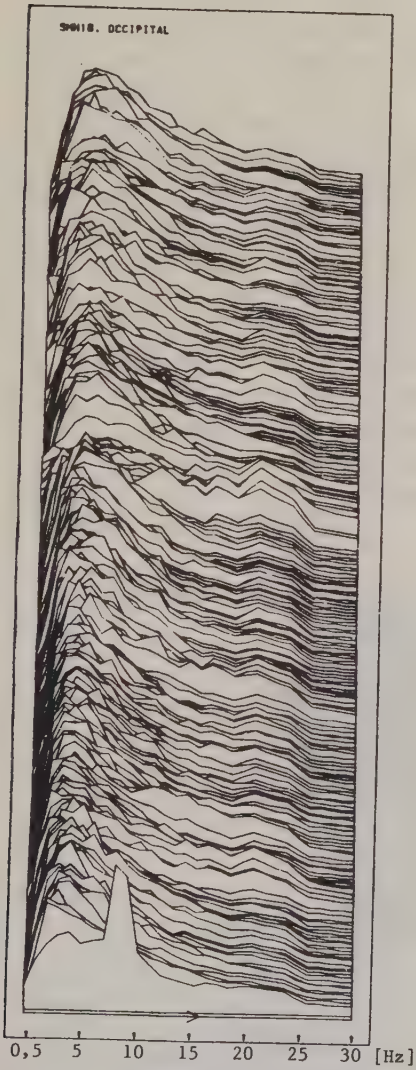


Abb. 4.13a: Hidden-Line-Plot, occipital,
 Ableitung 10a;

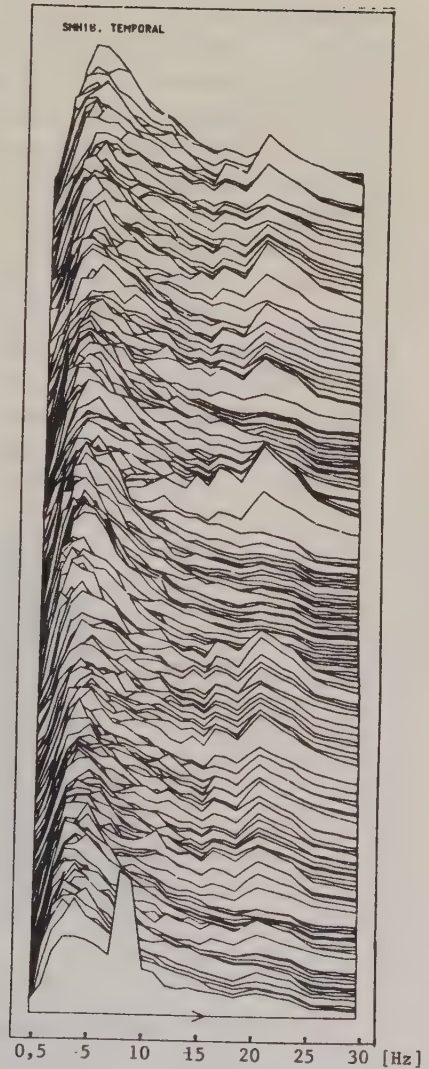


Abb. 4.13 b: Hidden-Line-Plot, temporal,
 Ableitung 10a;

Die 11 Monate alte M.Ha. wurde erstmals unmittelbar nach Diagnostizierung der BNS-Amfälle der Polygraphie unterzogen, zu diesem Zeitpunkt ohne Therapie.

Aus den Abb. 4.13a und 4.13b wird die Delta-Grundaktivität sichtbar. Eine Beta-Überlagerung liegt nicht vor. Das chronobiologische Frequenzprofil (s. Abb. 4.13c) demonstriert eine deutlich vorherrschende 12-Std.-Komponente und Circadianperiodik im Grundrhythmusbereich (Peak links vorn). In der insgesamt niedrigen Gesamtvariabilität tritt die 8-Std.-Rhythmik zugunsten starker Anteile der niedrigen Ultradianperioden und Rhythmen der Frequenz des basic-rest-activity-cycle (KLEITMAN, 1969, 63) zurück.

Zu identischen Ergebnissen kommt man gemäß Tab. 4.3: Signifikant sind im Schlaf und im EEG die 12-Std.-Rhythmik bei nachweisbarer Circadianvariation im Delta-Band.

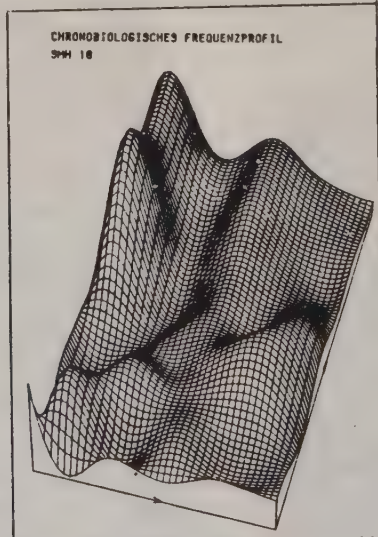


Abb.4.13 c: Frequenzprofil, Ableitung 10a;

4.1.14 Fall 10b: M.Ha., Ableitung 14 -

M.Ha. wurde ebenfalls zweimal abgeleitet. Daher werden auch hier nur die Unterschiede zu 4.1.13 dargestellt.

Alter z.Zt. der Ableitung:

12 Monate

Epilepsieform:

BNS-Anfallsleiden

Besondere klinische Fragestellung für dieses EEG:

weiterhin Vorliegen einer Hypsarhythmie?

EEG-Befunde:

pathologisches Wach-, Müdigkeits- und Schlaf-EEG bis Stadium C; rechtsbetonte Hypsarrhythmie mit multifokaler hypersynchroner Aktivität über der linken Hemisphäre; Hinweise auf geringfügige Besserung;

Besonderheiten/Beobachtungen während der Polygraphie:

häufig tonische Augenkrämpfe; ruhiger als in der ersten Ableitung;

Antikonvulsive Therapie:

Clonazepam

Medikationsschema:

0600/1400/2200

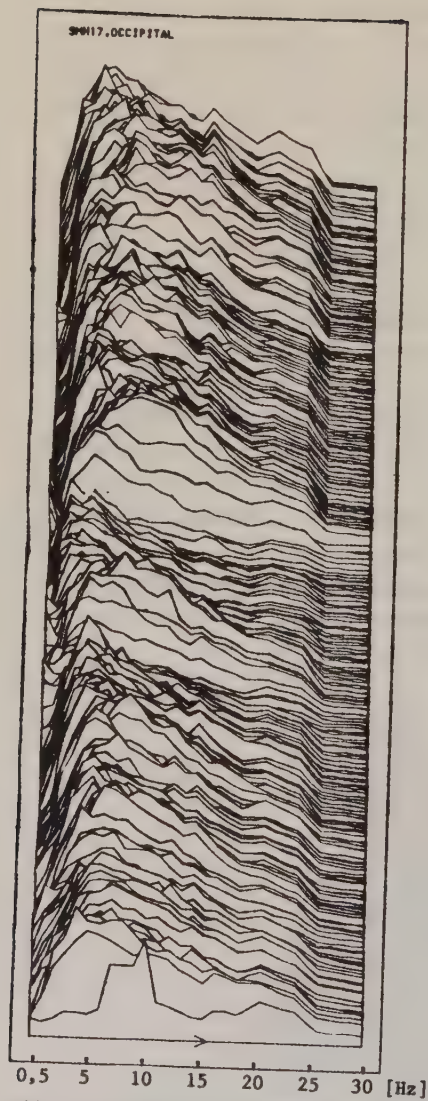


Abb. 4.14a: Hidden-Line-Plot, occipital,
Ableitung 10b;

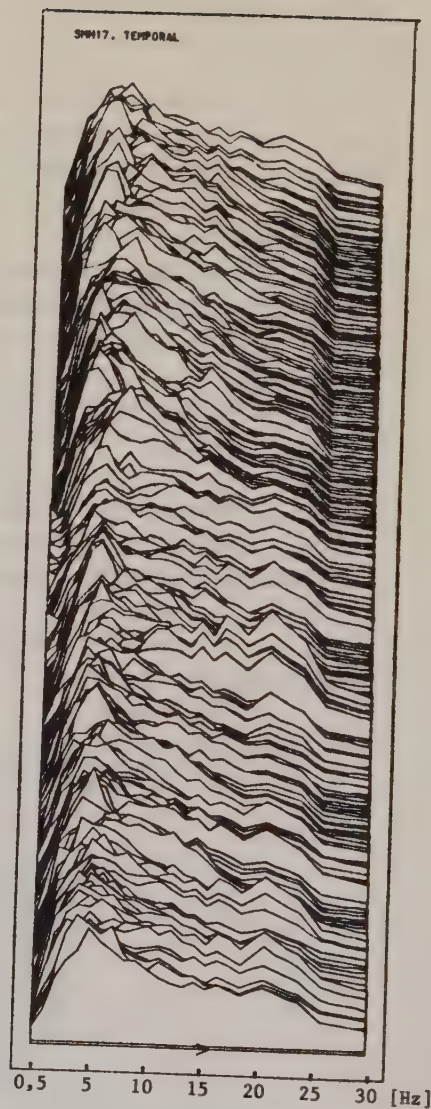


Abb. 4.14 b: Hidden-Line-Plot, temporal,
Ableitung 10b;

Einen Monat nach Therapiebeginn wurde M.Ha. erneut abgeleitet. Der klinische Befund hatte sich geringfügig gebessert, dennoch war das Kind nicht anfallsfrei.

Die Abb. 4.14a und 4.14b zeigen ein gegenüber der Vorableitung ziemlich unverändertes Bild mit weiterhin vorherrschender Delta-Grundaktivität.

Im chronobiologischen Frequenzprofil (s. Abb. 4.14c) werden hingegen kleine Änderungen sichtbar: Neben einer Zunahme der ultradianen Rhythmik im höheren Frequenzbereich, hat sich im Bereich des Grundrhythmus eine hohe Ultradiankomponente mit einer 12-Stunden-Periodik addiert.

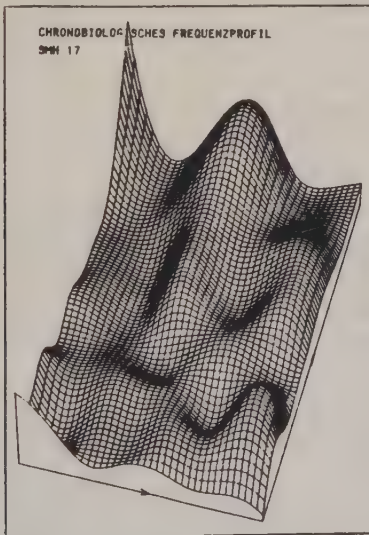


Abb.4.14 c: Frequenzprofil, Ableitung 10b;

Es sei an dieser Stelle nochmals vermerkt, daß diese Einzelauswertungen Interpretationen darstellen, die sich aus makroskopischer Betrachtung der hidden line-Plots und der chronobiologischen Frequenzprofile ergaben und mittels der mikroskopischen Untersuchungen in Serienschnitten und rhythmometrischen Tabellierungen (s. 3.3) im einzelnen belegt wurden. Die Verhaltensbeobachtung dient hierbei lediglich als Vergleichsparameter zur Untermauerung der EEG-Analysen,

ist jedoch in detaillierter Form Gegenstand einer anderen Arbeit.

Da die Ursachen dieser Veränderungen in Einzelstudien lediglich spekulativ angegangen werden können, beschäftigt sich der folgende Abschnitt mit der Erfassung einzelner Einflußfaktoren und deren statistisch signifikanten Zusammenhängen mit obigen Veränderungen.

4.2 Zusammenfassende Statistik

4.2.1 Klassifikation der Patienten -

Die klinische Diagnose führte zu einer Klassifikation der Patienten zum Zeitpunkt jeder einzelnen Studie in vier verschiedene Untergruppen:

N = Kontrollgruppe: keine Behandlung, EEG normal;

B = BNS-Anfallsleiden (Stadium II): klinische Symptome eines BNS-Krampfleidens, im EEG zu Hypsarrhythmie;

I = BNS-Anfallsleiden (Stadium I): klinische Symptome eines BNS-Krampfleidens waren vorhanden, zum Zeitpunkt der Ableitung im anfallsfreien Intervall, im EEG keine Hypsarrhythmie;

E = Andere kindliche Epilepsieformen: Multifokale, generalisierte EEG-Veränderungen und/oder klinisches Bild eines myoklonisch-astatischen Krampfleidens (Lennox-Syndrom);

Tabelle 4.1: Alter, Diagnose und Medikation der Patienten

Nummer der Ableitung [Jahre : Monate]	Alter	Diagnose	Therapie	Medikations- schema
1a	0 : 8	B	Clonazepam	0600/1400/2200
2	3 : 5	E	Ethosuximid	0700/1300/1900
3	1 : 8	N	Ø	Ø
4	1 : 0	B	Clonazepam Phenobarbital	0600/1400/2200
5	1 : 11	I	Clonazepam Phenobarbital	0600/1400/2200 1400/2200
6	2 : 6	E	Primidon	0700/1900
7	7 : 0	E	Primidon	0700/1300/1900
1b	0 : 10	I	Clonazepam Phenobarbital	0600/1400/2200 0600/1800
8a	0 : 11	I	Phenobarbital	0600/1400/2200
9a	0 : 11	I	Clonazepam	0600/1400/2200
9b	1 : 0	E	Phenobarbital	0600/1400/2200
8b	1 : 1	B	Clonazepam Phenobarbital	0600/1400/2200
10a	0 : 11	B	Ø	Ø
10b	1 : 0	B	Clonazepam	0600/1400/2200

B: BNS - Anfallsleiden, Stadium 2

I: BNS - Anfallsleiden, Stadium 1 (Intervall-BNS)

E: Andere epileptische Anfälle, multifokale EEG-Veränderungen

N: Kontrolle, normales EEG

4.2.2 Auswertmodell -

Alle Ergebnisse, die die Einflüsse von EEG-Kanalwahl, Alter und Diagnosegruppe betreffen, wurden durch dasselbe Covarianzanalysemodell (ANOVA = ANalysis Of VAriance model) ermittelt, das im folgenden genauer beschrieben werden soll:

Der prozentuale Anteil der verschiedenen chronobiologischen Perioden, die durch eine FFT (= fast Fourier-Transformation) untersucht wurden (Länge der Perioden: 24 Std., 12 Std., 8 Std., 4-6 Std., 2-4 Std., 1,3 Std. und 0,8 Std.), wurde in Abhängigkeit von verschiedenen Variablen analysiert. So kann die Abweichung des relativen Anteils an der Gesamtvarianz der jeweiligen chronobiologischen Periode eines Patienten von dem Globalmittelwert des relativen Anteils dieser Periode als abhängig von folgenden Variablen angesehen werden:

1. Alter des Patienten,
2. EEG-Kanalunterschiede (hier: occipital vs. temporal rechts),
3. Zugehörigkeit zu einer bestimmten Diagnosegruppe (s. 4.2.1),
4. untersuchtes EEG-Frequenzband,
5. sowie einem Irrtumsfaktor;

Bei dem Altersfaktor handelt es sich um eine stetige Komponente, während die anderen Variablen diskrete Eigenschaften besitzen. Bezüglich der Diagnose wurden vier Gruppen untersucht (s. 4.2.1), die EEG-Kanalwahl beschränkte sich auf zwei Möglichkeiten, occipital und temporal rechts, und bei der EEG-Frequenz wurden zehn Bänder unterschieden (s. 3.3, Tab. 3.1). Somit kann man eine Gleichung formulieren:

$$\text{RFC} = \mu\text{C} + \alpha \cdot \text{AGE} + \mu\text{CH} + \mu\text{DIA} + \mu\text{NFE} + \text{ERR}$$

Covarianzanalysemodell (ANOVA)

Hierbei drückt RFC den prozentualen Anteil der chronobiologischen Periode C an der Gesamtvarianz aus. μC stellt das Globalmittel der relativen Varianz der Periode C dar, das durch die folgenden Faktoren im individuellen Fall modifiziert wird. AGE ist die Variable, die das Alter des Patienten in Monaten enthält, CH, DIA und NFE sind die Faktoren, die die Nummer des EEG-Kanals, die Diagnosegruppe und die Nummer des EEG-Frequenzbandes beinhalten. ERR ist der Irrtumsfaktor. Interaktionen zwischen den einzelnen Variablen wurden vernachlässigt, nachdem sie sich in einer Vorweg-Analyse als nicht signifikant erwiesen.

In den folgenden Abschnitten werden die Einflüsse der verschiedenen Variablen aus dem Covarianzanalysemodell einzeln untersucht und dargestellt.

4.2.3 Unterschiede in den EEG-Frequenzbändern -

Die durchschnittlichen prozentualen Anteile der betrachteten chronobiologischen Perioden sind in Abb. 4.15 und 4.16 dargestellt. Auf der Abszisse sind die acht chronobiologischen Perioden aufgetragen, auf der Ordinate die % der Gesamtvariation (Die Periodenlängen sind aus Tab. 3.2 ersichtlich). Abb. 4.15 zeigt die relativen Anteile in Zusammenfassung aller EEG-Frequenzen, wobei deutlich wird, daß im Mittel die Circadianperiodik (Periode 1) die vorherrschende Komponente darstellt und im Bereich einer ultradianen 2-4-Std.-Rhythmik (Periode 5) ein weiterer Peak auftaucht. Im Global-Mittel zeigt die 8-Std.-Komponente (Periode 3) eine anteilsmäßig geringe Varianz. In Abb. 4.16 sind die EEG-Frequenzen in der in der Praxis üblichen Unterteilung (Delta-, Theta-, Alpha- und Beta-Wellen) aufgeschlüsselt. Augenscheinlich zeigen alle vier dargestellten Frequenzbereiche große Ähnlichkeit und lassen somit einen geringen Einfluß der EEG-Frequenz auf die prozentualen Anteile der acht chronobiologischen Frequenzen erkennen.

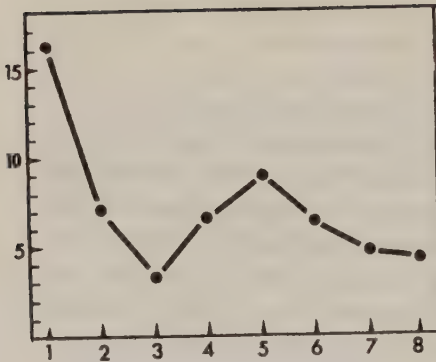


Abb. 4.15: Prozentualer Anteil an der Gesamtvariation; die Abb. zeigt die Mittelwerte in % (y-Achse) aufgetragen gegen die verschiedenen chronobiologischen Perioden (x-Achse), entsprechend Tabelle 3.2.

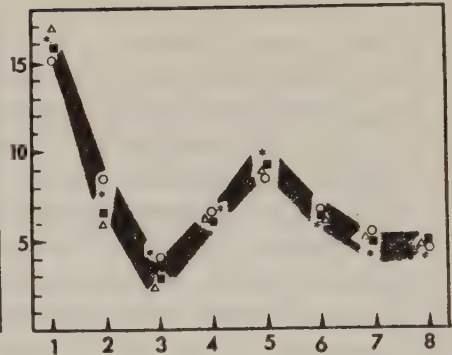


Abb. 4.16: Darstellung des gleichen Sachverhaltes, wie in Abb. 4.15, jedoch aufgeschlüsselt nach Frequenzbändern. $\bullet$: δ , $\circ$: θ , Δ : α , $+$: β .

4.2.4 EEG-Kanalunterschiede -

Die zwei Kanäle, die untersucht wurden, rechts temporal und rechts occipital, zeigten signifikante Unterschiede bezüglich der relativen Anteile der Rhythmen. Besonders auffallend sind die Differenzen im circadianen Periodenbereich. Abb. 4.17 stellt die Ergebnisse der mehrfachen Klassifikationsanalyse dar, die sich auf das oben beschriebene Modell (s.4.3.2) stützt. Die x-Achse zeigt wiederum die acht verschiedenen chronobiologischen Perioden, die y-Achse die prozentuale Abweichung vom Globalmittelwert ($\mu C = 0$). Statistisch signifikant unterschiedliche Werte wurden mit ausgefüllten Symbolen dargestellt. Die Abbildung verdeutlicht, daß die circadiane Periodik im occipitalen bemerkenswert stärker hervortritt, als im temporalen Kanal, während ultradiane Perioden im mittleren Bereich (12, bzw. 4-6 Std.) im Vergleich zum Temporalkanal vermindert sind.

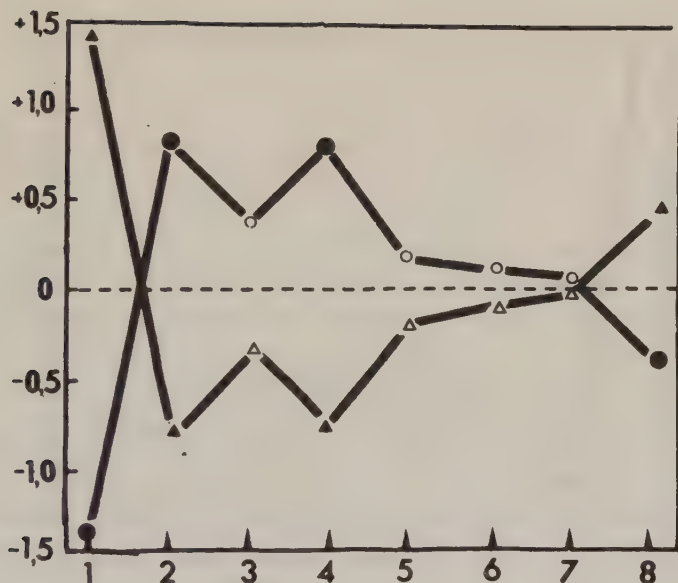


Abb. 4.17: Unterschiede durch Kanalwahl; dargestellt sind die prozentualen Abweichungen des jeweiligen Rhythmusanteils vom Globalmittelwert ($\mu_c = 0$) auf der y-Achse, (aufgetragen gegen die chronobiologischen Perioden entsprechend Tabelle 3.2; x-Achse). °:temporal; △:occipital:

4.2.5 Einfluß des Alters -

Der entwicklungsphysiologische Aspekt chronobiologischer Rhythmenmuster kann durch die Steigung der Variablen AGE im oben beschriebenen Covarianzanalysemodell (ANOVA) charakterisiert werden. Der Einfluß des Alters ist in Abb. 4.18 verdeutlicht.

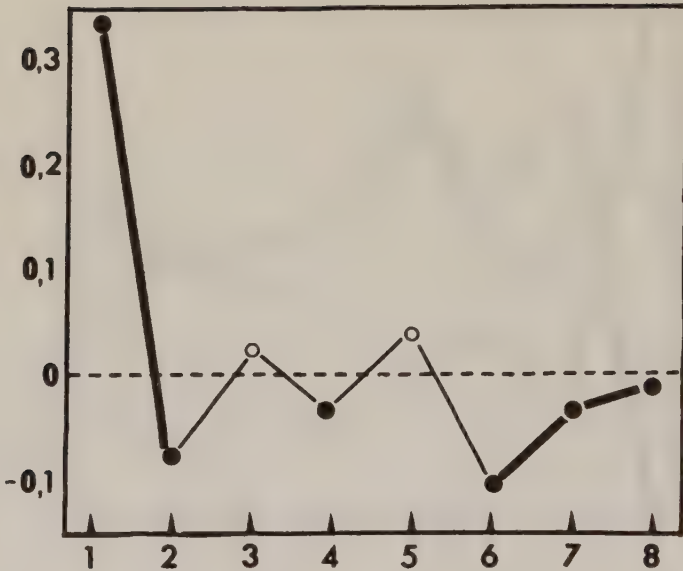


Abb.4.18: Altersabhängigkeit der prozentualen Rhythmusanteile: geschätzter durchschnittlicher Zuwachs [%] pro Altersmonat (y-Achse), aufgetragen gegen chronobiologische Perioden 1-8 (x-Achse; s.Tab. 3.2); ●: signifikant ($p < 0.05$); ○: nicht signifikant;

Die x-Achse entspricht den verschiedenen chronobiologischen Perioden, die y-Achse drückt die prozentuale Zunahme des Rhythmusanteils pro Altersmonat aus. Mit mehr als 0.3 Prozentpunkten relative Varianzanteilsvermehrung pro Altersmonat zeigt die circadiane Rhythmuskomponente (Periode 1) den mit Abstand stärksten Einfluß des Alters. Vor allem die 12-Std.-Komponente und die schnellen Periodiken von 0.8 bis 2 Stunden (Perioden 6-8) - entsprechend dem grundlegenden Ruhe-Aktivitäts-Zyklus von KLEITMAN (1969, 63) - verringern ihren prozentualen Anteil an der Gesamtvarianz mit zunehmendem Alter. Die Veränderungen im mittleren ultradianen Bereich von 2-8 Std. (Perioden 3-5) stellen sich als nicht signifikant dar. Die Zunahme der Circadiankomponente zeigt sich am deutlichsten im Bereich der Alpha-Frequenzen des

4.2.6 Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen -

Bei der Analyse der Abb. 4.19 werden die signifikanten Einflüsse deutlich, die sich aus der Zugehörigkeit zu den verschiedenen Diagnosegruppen ergeben. Die Abbildung zeigt erneut die Abweichung des prozentualen Varianzanteils (y-Achse) in Abhängigkeit von der Diagnose.

Mit fast 200% Erhöhung über dem (auf 0 gesetzten) Gesamtmittelwert ist die Gesamtvariation bei Normalbefund am größten. Es folgt die Gruppe der epileptischen Kinder mit multifokalen EEG-Veränderungen, die knapp über dem Varianzanteil der Intervall-BNS-Patienten liegt. Die niedrigste chronobiologische Gesamtvariation besitzen die BNS-Patienten mit Hypsarrhythmie.

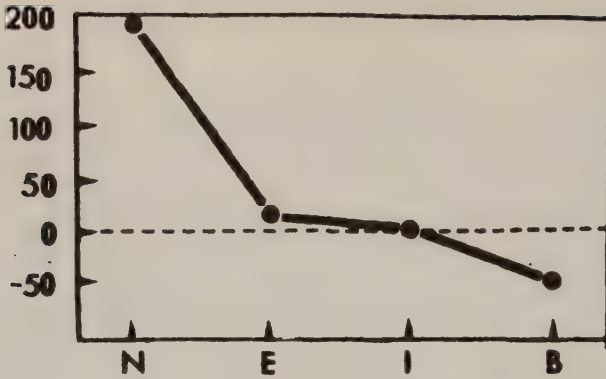


Abb. 4.19: Unterschied der chronobiologischen Gesamtvariation zwischen den Diagnosegruppen (x-Achse; s. Tab. 4.1) aufgetragen auf der y-Achse als prozentuale Abweichung vom Gesamtmittelwert μ_0 .

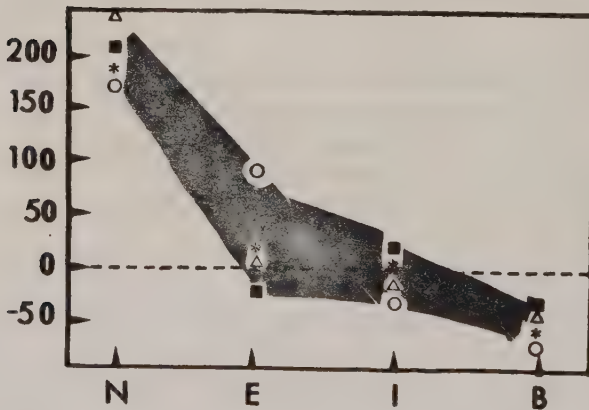


Abb. 4.20: Darstellung des gleichen Sachverhaltes wie in Abb. 4.19. Die gezeigten Unterschiede sind sowohl global, als auch für die einzelnen Frequenzbereiche signifikant.

■: δ , ○: γ , △: α , * β ;

Die Abbildung verdeutlicht also, daß mit der Zunahme der Schwere des klinischen Krankheitsbildes (N - E - I - B) die Gesamtheit der chronobiologischen Variation abnimmt. Schlüsselt man diese Kurve nach den EEG-Frequenzbereichen (Delta-, Theta-, Alpha- und Beta-) auf (s. Abb. 4.20), so zeigt sich, daß die in Abb. 4.19 demonstrierten Unterschiede auch für die einzelnen Frequenzbänder statistisch signifikant sind. Vor allem sind also die Patienten mit BNS-Krämpfen im Stadium II (Gruppe B) von einer Verminderung der gesamten chronobiologischen Varianz betroffen. Relativ weniger geschwächt zeigt sich die chronobiologische Variabilität in den beiden anderen Epilepsiegruppen (I und E).

Die Abb. 4.21 stellt diese Problematik, nach Perioden aufgeschlüsselt, in anderer Form dar. Hieraus ergeben sich folgende Schlüsse:

Während in der Kontrollgruppe mit normalem EEG (N) der Anteil der Circadianrhythmik deutlich überdurchschnittlich imponiert, geht dies eindrucksvoll zu Lasten der Perioden im niederfrequenten Ultradianbereich (Perioden 5-8).

Epileptische Kinder mit multifokalen EEG-Veränderungen und/oder myoklonisch-astatischem Krampfleiden (Gruppe E) liegen im prozentualen Circadiananteil hierbei schon deutlich niedriger, aber auch die 12- und 8-Std.-Rhythmik ist stark zugunsten der 4-6-Std.-Periodik zurückgedrängt.

Betrachtet man nun die beiden Gruppen der BNS-Patienten (I und B), so setzt sich der Trend im Circadianbereich eindeutig fort: Liegen die anfallsfreien BNS-Patienten (Gruppe I) im 24-Std.-Anteil nur leicht unter der Gruppe E, so demonstrieren die klinisch manifesten BNS-Patienten (Gruppe B) eine deutliche Verminderung ihrer Circadianaktivität. Sowohl diese Kinder mit BNS-Anfallsleiden im Stadium II, als auch die Patienten mit anderen Epilepsieformen, weisen gleichzeitig eine signifikant höhere Variation in den Perioden um 1-2 Std. auf, was einer relativen Zunahme des basic-rest-activity-cycle entspricht.

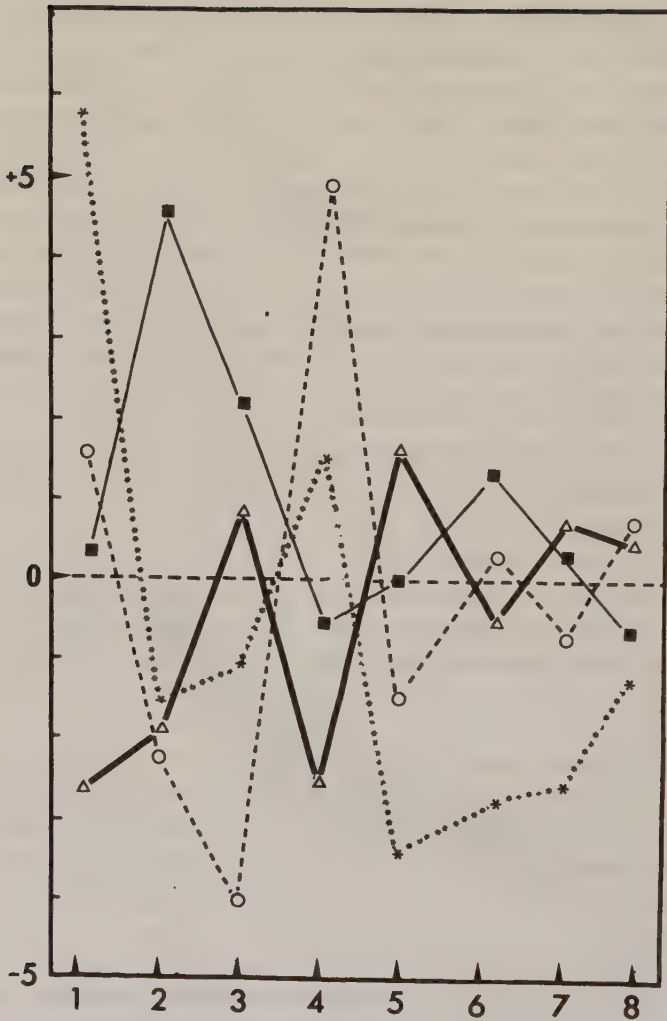


Abb.4.21: Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen: Abweichung des prozentualen Rhythmusanteils vom Gesamtmittelwert in % (y-Achse; $\mu_c=0$), aufgetragen gegen chronobiologische Perioden 1-8 (x-Achse; s. Tab. 3.2);

•·····: N

—: I

■—: E

○--: B (s. Tab.4.1)

Abb. 4.22-25: Gemittelte chronobiologische Frequenzprofile der
 verschiedenen Diagnosegruppen;
 x-Achse: chronobiologische Periode
 y-Achse: EEG-Frequenzbereich
 z-Achse: durchschnittlicher prozentualer Rhythmus-
 anteil (Minima und Maxima in der Abb. erwähnt)

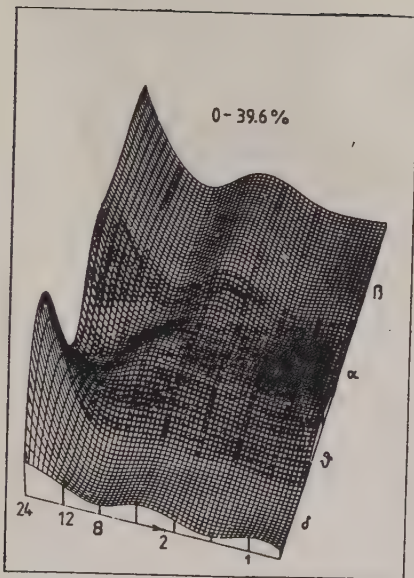


Abb. 4.22: Chronobiologisches Frequenzprofil (normales EEG)

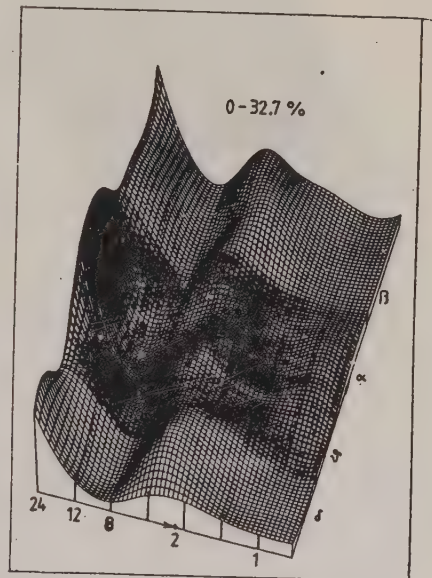


Abb. 4.23: Chronobiologisches Frequenzprofil (andere Epilepsieformen)

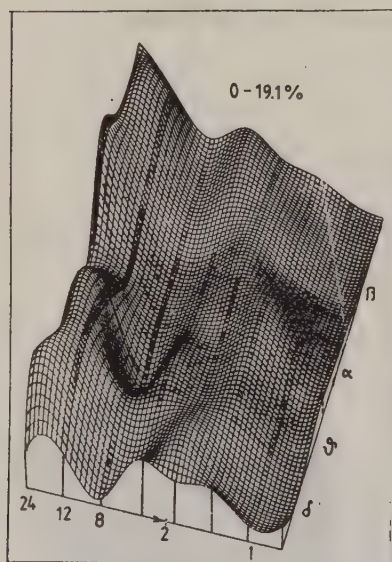


Abb. 4.24: Chronobiologisches Frequenzprofil (Intervall-BNS)

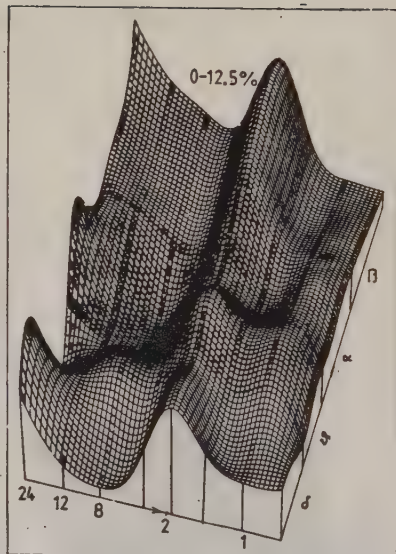


Abb. 4.25: Chronobiologisches Frequenzprofil (BNS, Hypsarrhythmie)

Tabelle 4.2: Ergebnisse der rhythmometrischen Tabellierung der in den Serienschritten gewonnenen Mesorenreihen

a)	Ges.- Anz.	Periode	Anzahl signifikant									
			2	3	4	5	6	7	8	9	10	
BNS	5	24 12 8	4 3(2) 3(2)	4 2 2	4 3 3	5 3 2	5 3 2(1)	5(4) 3(2) 2	4 3 4	5 1 3	5 1 4	
Int.- BNS	4	24 12 8	2 1 4	3(2) 1 3	2 0 4	2 1 3(1)	2 2 1	3 2 2	4 2 1(0)	3 2(1) 2	4 2 3(2)	
Epi- lep- sie	4	24 12 8	4 1 3(2)	3 2 3(1)	3 2 2	3 0 3(2)	3 1 1	2 2 1	2 2 1	2 2 1	3 1 2(1)	
Nor- mel	1	24 12 8	1 1 0	1 0 1(0)	1 1 0	1 1 0	1 1 0	1 1 1	1 1 1	1 1 1	1 1 1	

b)	Periode	% signifikant				total
		δ	ψ	α	β	
BNS	24 12 8	80 60 (40) 60 (40)	80 50 50	100 (93,3) 60 (53,3) 40 (33,3)	93,3 33,3 73,3	91,1(88,8) 48,9(44,4) 55,6(51,1)
Int.- BNS	24 12 8	50 25 100	62,5 (50) 12,5 87,5	58,3 41,7 40 (35,3)	91,7 50 (41,7) 50 (33,3)	69,4(66,7) 36,1(33,3) 63,9(55,6)
Epi- lep- sie	24 12 8	100 25 75 (50)	75 50 62,5	66,7 25 41,7(33,3)	58,3 41,7 33,3 (25)	69,4 36,1 47,2(33,3)
Nor- mel	24 12 8	100 100 0	100 50 50 (0)	100 100 33,3	100 100 100	100 88,9 55,6(44,4)

a) Anzahl der Ableitungen mit signifikanten 24-, 12-, bzw. 8-Std.-Komponenten, gruppiert nach Diagnose und aufgeschlüsselt für die EEG-Frequenzbereiche 2 - 10. Zahlen für Signifikanzniveau 10% (Klammerwerte für 5%).

b) Prozentwerte zu Tafel a), diesmal aufgeschlüsselt nach EEG-Frequenzbereichen δ , ψ , α und β .

All diese Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen sind im oben erwähnten Covarianzanalysemodell (s. 4.2.2) statistisch signifikant ($p < 0,05$). Da alle betrachteten Variablen in diesem Modell in einem Schritt bezüglich ihres jeweiligen Anteils an der Gesamtvariation analysiert werden, und somit der Alterseffekt gleichermaßen separiert wird, stellt das höhere Durchschnittsalter einer Diagnosegruppe (hier: die anderen Epilepsieformen) keinen Irrtumsfaktor dar.

Erstellt man nun analog der in 3.3 und Abb. 3.14 erläuterten Methodik gemittelte chronobiologische Frequenzprofile der verschiedenen Diagnosegruppen (s. Abb. 4.22 - 4.25), so lassen sich makroskopisch auf einen Blick die Unterschiede in den Spektren circadianer und ultradianer Periodizität erkennen. Die Prozentzahlen in den Abb. 4.22 - 4.25 quantifizieren die Minima bzw. Maxima auf der z-Achse der Frequenzprofile und verdeutlichen nochmals den quantitativen Unterschied in der chronobiologischen Gesamtvariation zwischen den verschiedenen Gruppen, insbesondere in der circadianen Rhythmik.

Entsprechend der Auswertung der Einzelergebnisse wurde bezüglich der verschiedenen Diagnosegruppen eine Serienschmittanalyse durchgeführt und eine rhythmometrische Tabellierung angeschlossen. Die Ergebnisse dieser Auswertung sind in Tab. 4.2 zusammengefaßt. Hierbei wurden chronobiologische Perioden von 24, 12 und 8 Std. berücksichtigt. Teil A der Tabelle ist nach den EEG-Frequenzbändern 2-10 aufgeschlüsselt (entsprechend Tab. 3.1), wobei Frequenzband 1 (sub-Delta-Bereich) wegen der hohen Artefaktquote vernachlässigt wurde. Teil B faßt diese Frequenzbänder zu den klinisch üblichen Berger-Bereichen zusammen und gibt prozentuale Informationen über die Signifikanz der Perioden in den einzelnen Diagnosegruppen. In erster Linie soll diese Tabelle verdeutlichen, mit welcher großen Signifikanz sich die dargestellten Perioden in den einzelnen Diagnosegruppen präsentieren. Dies trifft vor allem auf den Circadianbereich zu. Quantitative Aussagen über die relativen Anteile dieser

Komponenten läßt diese Darstellung nicht zu. Bei der Interpretation ist es also wichtig, zu berücksichtigen, daß auch die Amplituden der 24-, 12- und 8-Std.-Rhythmik nicht dargestellt sind.

4.3 Einflüsse der Medikation

Der mit Antiepileptika therapierte Patient befindet sich oftmals in einer Situation "zwischen Skylla und Charybdis". Neben dem erwünschten antikonvulsiven Effekt stehen oftmals schwerste Nebenwirkungen der Medikation im Vordergrund des klinischen Erscheinungsbildes. So bewirken die meisten Antiepileptika neben Schläfrigkeit oftmals Beeinträchtigungen der Hirnnervenfunktionen (Nystagmus bei Phenobarbital oder Barbexaclonum, sowie Diplopie bei Phenytoin, Trimethadion und Carbamazepin), des Kleinhirns (Ataxie bei Phenytoin, Phenobarbital, Trimethadion und Carbamazepin), peripherer Nerven (Parästhesien bei Sultiram) und des Vegetativums (Ethosuximid, Methsuximid, Trimethadion, Ethadion, Sultiram, Carbamazepin, Clonazepam und Valproinat). Auch Dermatitiden, Exantheme und Allergien, sowie auch toxische Leber-, Nieren- und Knochenmarksschäden wurden beobachtet.

Die vorausgegangenen Einzelauswertungen deuteten bereits einige Medikationseinflüsse auf das chronobiologische Muster des EEG an. So scheint die Wahl des Antikonvulsivums entscheidend die relativen Anteile der verschiedenen chronobiologischen Perioden stark zu beeinflussen. Zur Objektivierung dieser Einflüsse wurden die Patienten erneut in vier Gruppen eingeteilt:

- keine Medikation
- Phenobarbital
- Phenobarbital und Clonazepam
- Clonazepam

Mit einer statistischen Signifikanz von $p < 0,05$ konnte bei Therapie mit Phenobarbital gegenüber den Patienten ohne antikonvulsive Medikation eine anteilmäßig leicht erhöhte Circadianaktivität nachgewiesen werden. Patienten, die Clonazepam erhielten, demonstrierten hingegen eine auffällige Reduktion dieser Periode.

Bezüglich der 12-Std.-Rhythmik kann bei beiden Antikonvulsiva eine signifikante Verminderung konstatiert werden, wohingegen Clonazepam-Therapie eine eindrucksvolle 8-Std.-Komponente hervorruft. Diese Vermutung hatte sich ja bereits bei den Einzelauswertungen (vgl. 4.1) angedeutet und ist nun an dieser Stelle statistisch gesichert dargestellt.

Im ultradianen Circaduohoranbereich zeigten alle Gruppen - vor allem aber wiederum die Patienten mit alleiniger Clonazepam-Medikation - signifikant stärkere Rhythmen als die nicht medizierten Kinder. Diese Ergebnisse können der Abb. 4.26 schematisch entnommen werden.

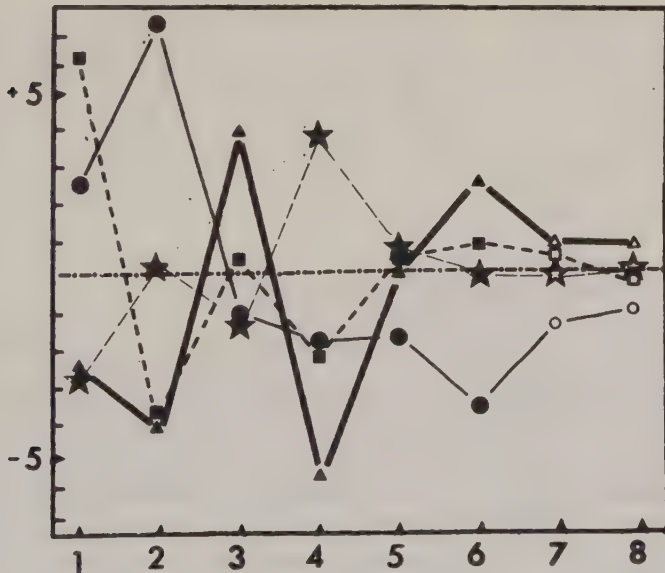


Abb. 4.26. Abweichung vom Globalmittelwert des prozentualen Varianzanteils in %;

●—: Keine Medikation

■---: Phenobarbital

★---: Phenobarbital & Clonazepam

▲—: Clonazepam

(●, ■, ★, ▲: signifikant, $p < 0.05$; ○, □, ☆: nicht signifikant, $p > 0.1$)

4.4 Chronobiologie des Delta-Bandes

Seit Jahrzehnten ist bekannt, daß die tiefen EEG-Frequenzen im Delta-Bereich eine große Korrelation mit dem Schlaf-Wach-Verhalten des Menschen aufweisen (DUMMER-MUTH, 1976, 19). So ist die niederfrequente Hirnstromaktivität vor allem in den tieferen Schlafphasen vorherrschend, im Schlafstadium D bis zu 30% der Zeit und im Schlafstadium E gar kontinuierlich vorhanden (KUGLER, 1976, 68). Daher bietet sich eine Rhythmusanalyse des Delta-Bandes im Hinblick auf ihre diagnostische Aussagekraft geradezu an.

Schwierigkeiten bereiten die tiefen EEG-Frequenzen jedoch bei jeder Ableitung durch ihre Überlagerung von Bewegungen, Respiration und Pulsschlag des Patienten. Da diese Artefakte sich meist im Sub-Delta-Bereich abspielen, werden alle Frequenzen unter 1,5 Hz vernachlässigt.

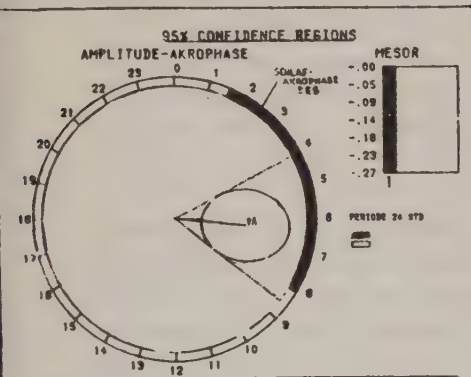
4.4.1 Lineare Rhythmometrie im Delta-Band -

In die Betrachtung fließt also das Frequenzband 2 (s.Tab. 3.1) ein. Die prozentualen Abweichungen von der mittleren individuellen Delta-Aktivität wurden logarithmus-transformiert und nach Diagnosegruppen zusammengefaßt. Unter Anwendung der Cosinor-Methode wurde die circadiane Variation ermittelt. Die Abb. 4.27a-d zeigen die Amplituden - Akrophasenpaare für die 24-Std.-Periode.

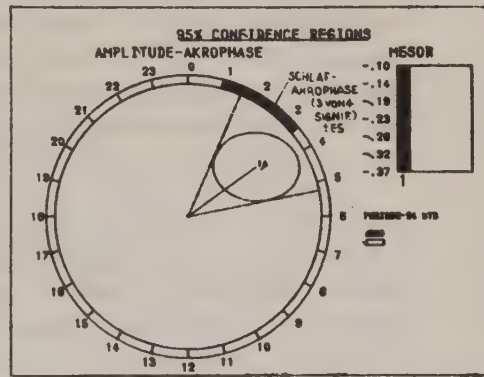
Abb. 4.27a)-d): Amplituden-Akrophasen-Diagramme der 24-h-Rhythmik im Delta-Band des EEG, getrennt nach Diagnosegruppen;

a) NORMAL
DELTA

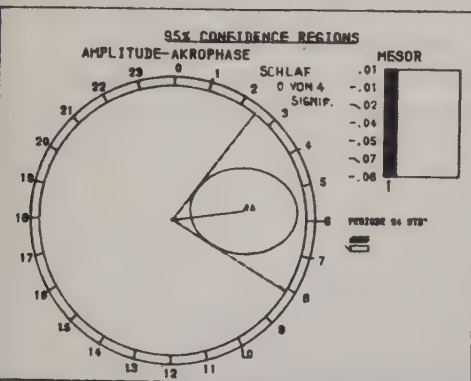
Nr. Daten	% R	% P	Abw. vom Mesor [% Mesor]	Akrophase [h]
1A 14	87,0	0,4	64 - 155	6:23(4:09-8:32)

b) EPILEPSIE
DELTA

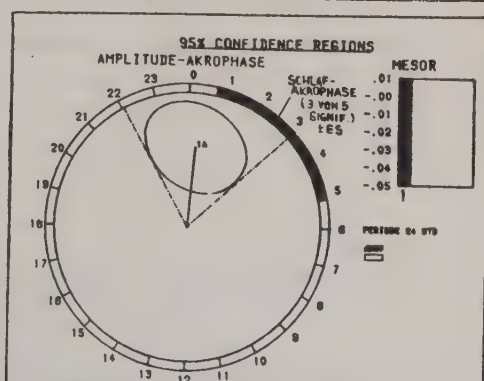
Nr. Daten	% R	% P	Abw. vom Mesor [% Mesor]	Akrophase [h]
1A 56	34,0	0,0	60 - 166	3:36(1:34-5:15)

c) INT.-BNS
DELTA

Nr. Daten	% R	% P	Abw. vom Mesor [% Mesor]	Akrophase [h]
1A 56	17,6	0,5	89 - 113	5:31(2:30-8:06)

d) BNS-GRUPPE
DELTA

Nr. Daten	% R	% P	Abw. vom Mesor [% Mesor]	Akrophase [h]
1A 70	22,2	0,0	92 - 108	0:21(22:03-3:32)



Deutlich auffällig ist der ausgesprochen niedrige prozentuale Anteil, den die Circadianperiodik insbesondere bei den beiden BNS-Gruppen einnimmt (21,2 bzw. 17,6%). Die Gruppe der anderen Epilepsien liegt ebenfalls mit 34,0% Circadiananteil noch weit unter dem Normalfall (88,0%). Die Amplituden der bestangepaßten Cosinusfunktion sind bei den beiden BNS-Gruppen deutlich verringert (0,12 und 0,04 gegen 0,37 im Normalfall). Dies zeigt sich in der jeweiligen prozentualen Abweichung vom Mesor. Während die Gruppen N und E hohe circadiane Variabilität im Delta-Band demonstrieren (64 - 155 (N), bzw. 60 - 166 (E) % Mesor), lassen die BNS-Gruppen nur geringe circadiane Schwankungen erkennen (89 - 113 (I), bzw. 92 - 108 (B) % Mesor).

Nicht nur die prozentualen Anteile und die Amplituden, sondern auch die Akrophase der Circadianperiodik zeigt deutliche Unterschiede: sowohl die BNS-Gruppe als auch die Gruppe mit andern Epilepsien haben signifikante Akrophasendifferenzen und demonstrieren ein um ca. 5 (BNS) bzw. 2 (andere Epilepsien) Std. vorverschobenes circadianes Delta-Häufigkeitsmaximum.

Diese Akrophasenverlagerung ist für die BNS-Gruppe mit $p < 0,05$ signifikant (erkennbar an der fehlenden Überlappung der Kreissegmente in den Abb. 4.27 a und d). Erwähnenswert ist auch die geringe Signifikanz der 24-Std.-Delta-Rhythmik in der Diagnosegruppe I, ersichtlich aus den oben bereits gezeigten Parametern (geringer Rhythmusanteil von 17,6% und niedrige Schwankung um den Mesor) sowie dem breiten 95%-Konfidenzintervall der Akrophase (2:30 - 8:06, s. Abb. 4.27c).

4.4.2 Vergleich mit Verhaltensparametern -

Zur Erhärtung der Ergebnisse einerseits und zur Ermittlung der diagnostischen Relevanz der Rhythmusanalyse an-

dererseits dient der folgende Vergleich der chronobiologischen Parameter des Delta-Bandes mit den Rhythmen des Verhaltensparameters "Schlaf".

In der Abb. 4.28 sind für sechs Einzelfälle, die (aus Tab. 4.3 ersichtliche) signifikante Circadianrhythmik sowohl im Delta-Band als auch im Schlafverhalten zeigen, die Akrophasenlagen der beiden Parameter dargestellt. Zunächst fällt auf, daß kein Patient der Diagnosegruppe I signifikante Circadianrhythmen für beide Variablen demonstriert. Die zeitliche Vorverlagerung der Akrophase im Delta-Band deutet sich auch hier an. Während die Schlafakrophase bei den Individuen der Gruppen N und E zeitlich vor der Akrophase der Delta-Rhythmik liegen, zeigt sich eine Umkehrung dieses Bildes bei den BNS-Patienten. Die Zahl der dargestellten Fälle läßt jedoch keine verallgemeinernde Aussage zu; hierzu bedürfte es der Untersuchung eines größeren Patientenkollektivs.

Tab. 4.3 zeigt sowohl die bereits in der Kasuistik (s. 4.1) angesprochenen signifikanten chronobiologischen Perioden der beiden Verhaltensvariablen "Schlaf" und "Unruhe" für die einzelnen Patienten, als auch die jeweiligen Akrophasen im Delta-Band.

Tabelle 4.3: Akrophasen der Delta-Rhythmik und der Verhaltensparameter Schlaf und Unruhe

Nr. der Ableitung	Diagnose	Periode [h]	Akrophase (Uhrzeit [h] $\pm$ Standardabh.)		
			Delta-Band	Schlaf	Unruhe
1a	B	12 [*] 8 [*]	2 ²¹ (1 ³³ - 3 ⁰⁶)	0 ⁴⁹ ($\pm 1:56$)	
2	E	24 8 [*]	2 ⁵⁸ (2 ¹⁶ - 3 ⁴⁰) 0 ²⁴ (2 ³⁶ - 6 ⁴⁹)		1 ⁰⁸ ($\pm 2:11$)
3	N	24 12 [*]	6 ²³ (4 ⁰⁹ - 8 ³⁷) 3 ¹² (2 ³⁶ - 3 ⁵⁰)	4 ⁵³ ($\pm 3:17$)	19 ¹⁷ ($\pm 3:10$)
4	B	24 12 [*]	19 ³⁷ (19 ²² - 19 ⁵¹) 1 ⁴⁷ (4 ⁵⁰ - 7 ⁰⁰)	21 ⁵⁸ ($\pm 5:04$) 7 ⁴⁴ ($\pm 1:25$)	
5	I	24 8 [*]	4 ²⁹ (2 ⁴⁹ - 5 ⁵⁷) 6 ³⁹ (5 ⁵⁶ - 7 ²⁵)	5 ²⁸ ($\pm 1:22$)	1 ⁴² ($\pm 1:27$)
6	E	24 12 [*]	1 ⁴⁶ (0 ⁴⁵ - 2 ⁴⁴) 0 ²² (23 ⁴⁰ - 1 ⁰¹)	0 ³⁹ ($\pm 2:08$) 0 ¹¹ ($\pm 2:06$)	
7	E	24 12 [*]	2 ⁵² (1 ³⁴ - 4 ⁰¹) 2 ⁵³ (1 ⁵⁵ - 3 ¹³)	2 ¹⁰ ($\pm 3:10$)	10 ⁵⁴ ($\pm 3:16$)
1b	I	12 [*] 8 [*]	2 ⁵³ (1 ⁵⁵ - 3 ¹³) 0 ²¹ (23 ⁴⁹ - 0 ⁵⁷)		1 ⁵⁷ ($\pm 1:50$)
8a	I	2- 12 [*] 8 [*]	2 ⁰⁵ (4 ³² - 5 ³⁷) 1 ¹⁴ (0 ⁵⁶ - 1 ³²)	2 ³² ($\pm 1:53$)	
9a	I	12 [*] 8 [*]	1 ⁰² (0 ³² - 1 ³³)	1 ⁴¹ ($\pm 2:10$) 0 ³⁴ ($\pm 1:25$)	4 ²⁷ (± 041)
9b	E	24 8 [*]	9 ¹³ (8 ⁰⁴ - 10 ¹⁹) 5 ⁰³ (4 ³² - 5 ³⁶)	3 ²⁸ ($\pm 3:37$)	
8b	B	24 8 [*]	2 ⁴⁰ (1 ⁵⁶ - 3 ²⁶) 3 ⁰⁹ (2 ³⁶ - 3 ⁴³)	5 ⁰⁸ ($\pm 4:08$) 6 ²⁶ ($\pm 1:07$)	2 ⁵² ($\pm 3:34$)
10a	B	2- 12 [*] 8 [*]	14 ³⁶ (12 ⁵⁵ - 16 ⁴⁴) 5 ³¹ (3 ⁴³ - 7 ¹⁹)	2 ⁴⁶ ($\pm 1:23$)	4 ³⁷ ($\pm 1:35$)
10b	B	24 12	1 ⁵¹ (1 ²⁷ - 2 ¹³)	5 ⁵¹ ($\pm 2:00$)	

* Angegeben ist jeweils die erste Akrophase nach Mitternacht.

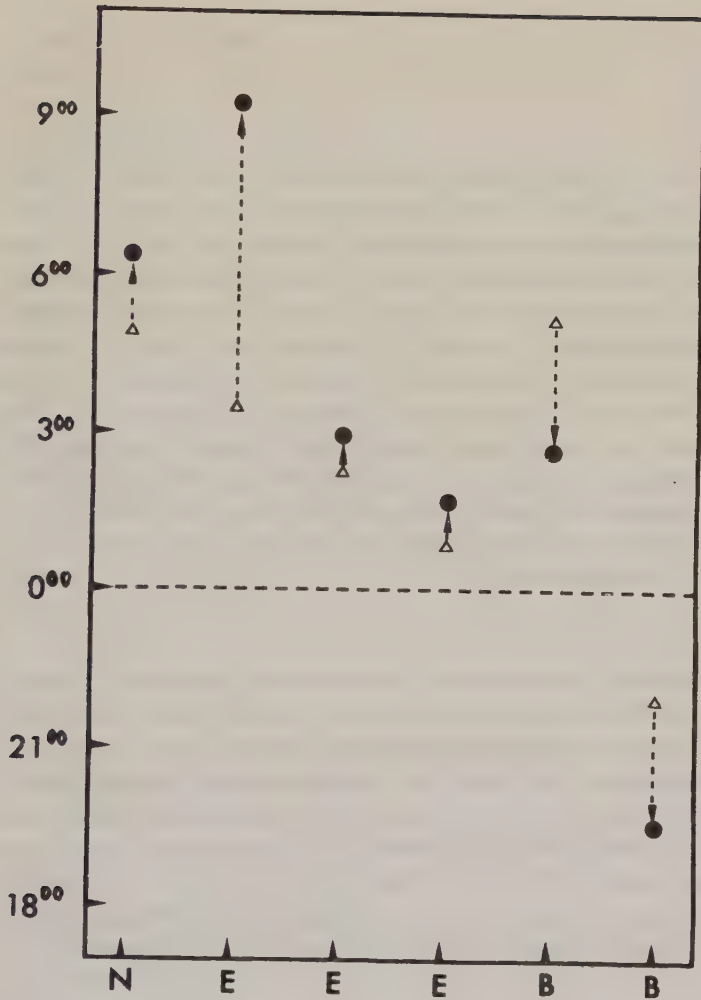


Abb.4.28: Vergleich der Akrophasentage des Schlafverhaltens und des Delta-Bandes bei den Individuen mit signifikanter Circadianrhythmik; Δ: Schlaf-Ø; ●: Delta-Ø;

5. DISKUSSION

Die chronobiologische Wissenschaft, die seit dreißig Jahren rhythmische Phänomene in den meisten Funktionen des biologischen Organismus nachweisen konnte, hat sich mit den Aspekten der Chronophysiologie als auch der Chronopathologie des kindlichen EEG bisher nur in begrenztem Maße auseinandergesetzt. Dies war sicherlich auch auf den Mangel an statistischen Methoden zur rhythmischen Evaluation komplexen Datenmaterials zurückzuführen. Die Entwicklung von Programmen zur übersichtlichen Darstellung periodischer Zusammenhänge, auch in einem so vielfältigen Datenpool, wie er bei Langzeit-EEG-Aufzeichnungen vorliegt (MEIER-KOLL, 79, 1978; ARBOGAST, 5, 1984), ermöglichte die Erhebung der hier vorliegenden Ergebnisse.

Aufgrund der relativ geringen Fallzahl in dieser chronobiologischen Pilotstudie wurden diese Programme zunächst zu makroskopischen Einzelstudien und deren mikroskopischen Objektivierung in 14 polygraphischen Ableitungen bei Kindern mit BNS-Krämpfen (und anderen frühkindlichen Epilepsieformen) verwendet. Die in 4.2 dargestellte zusammenfassende Statistik stellt die signifikanten Zusammenhänge dar. Mit einer größeren Fallzahl würden sicherlich weitere interessante Aspekte zutage treten. In dieser Studie ist zunächst Zurückhaltung bezüglich weitergehender Theorien angebracht.

5.1 Alterseinfluß und Entwicklung eines Circadianrhythmus

Einer der in dieser Arbeit dargestellten Einflüsse auf die chronobiologische Periodik des EEG-Frequenzmusters ist der Effekt des Alters. Schon 1978 und 1979 zeigte MEIER-KOLL (80, 81), daß der Reifungsprozeß im kindlichen Gehirn - in chronobiologischer Hinsicht - sich hauptsächlich durch eine

Zunahme des Anteils an circadianen Veränderungen bemerkbar macht. Diese Ergebnisse, die in seiner Longitudinalstudie an einem gesunden Kind gefunden wurden, konnten in der vorliegenden Untersuchung bestätigt werden. Bereits in den Einzelstudien deuten sich diese Zusammenhänge an.

Eine der stärksten Auffälligkeiten der Eizelanalysen stellt sich eindrucksvoll bei M.L. (Ableitungen 1a und 1b, s. 4.1.1 und 4.1.8) dar: Die vorherrschenden tiefen Frequenzen im EEG zeigen außergewöhnlich geringe circadiane Variation. Umgekehrt demonstrieren Kinder mit weniger schwerem klinischem Krankheitsbild oder ohne epileptische Krämpfe eine dominante Circadianrhythmik (s. 4.1.2, 4.1.7). Dieser Sachverhalt legt die Hypothese nahe, daß nicht nur eine Verlangsamung im EEG, sondern auch eine Verringerung der 24-Std.-Rhythmik als Marker für eine eventuell vorliegende Reifungsverzögerung des Gehirns heranzuziehen ist (vgl. LeWINN, 1980, 75).

Eine Vermehrung der circadianen Komponente im Verlauf der Erkrankung ist z.B. bei M.M. (vgl. Ableitungen 9a und 9b, 4.1.10 und 4.1.11) zu beobachten, einhergehend mit einer Verbesserung des klinischen Befundes. Gleichermäßen kann man eine Verringerung der 24-Std.-Aktivität bei einer Befundverschlechterung beobachten (vgl. Ableitungen 8a und 8b, 4.1.9 und 4.1.12). Dies deutet auf die Möglichkeit hin, den Befund nach der Größe der circadianen Variation (z.B. mittels eines Frequenzprofils) mitzubeurteilen. Bei sehr geringer Gesamtvariation (s. Ableitungen 4 und 8a, 4.1.4 und 4.1.9) sollte man jedoch mit der Interpretation vorsichtig sein. Solcherart geringe chronobiologische Schwankungen schwächen die Aussagekraft ihrer Einzelkomponenten ab.

Diese Zusammenhänge konnten in der statistischen Zusammenfassung signifikant dargestellt werden. So zeigen die untersuchten Patienten in Abhängigkeit von ihrem Alter eine deutliche Zunahme der relativen Power der 24-Stunden-Rhythmus-Komponente, die gleichzeitig eine Abnahme des 12-Std.-Rhythmusanteils mit sich führt. Besonders

auffallend ist die altersabhängige Zunahme der relativen circadianen Power im Bereich der Alpha-Frequenzen (vgl. 4.2.5, Abb. 4.18). Bislang wurde in der klinischen Praxis lediglich die Entwicklung eines Alpha-Grundrhythmus als Reifezeichen für das kindliche Gehirn angesehen. Durch die vorliegenden Erkenntnisse könnten somit nicht nur die durchschnittliche Alpha-Aktivität, sondern auch der relative Anteil der circadianen Veränderung innerhalb des Alpha-Bereiches als Indikator für den Reifungszustand angesehen werden.

5.2 Chronobiologische Phänomene in Abhängigkeit vom klinischen Befund

Einige Autoren fanden, daß Retardierung, die als Maß für den Gehirnschaden angesehen wurde, eine geringere Wahrscheinlichkeit mit sich bringt, daß die Anfälle sich bessern. Zu dieser Erkenntnis kamen FROMM und CHAMOVITZ (1972, 23), sowie HOLOWACH et al. (1972, 55).

Andererseits wurde von LeWINN (1980, 75) bereits postuliert, daß zwischen Retardierung und "Unreife" des chronobiologischen Rhythmusspektrums eine Korrelation besteht. Besonders prominent ist diese Korrelation bezüglich circadianer Dysrhythmien, wie erwähnt im EDITORIAL (1978, 20).

Bisherige chronobiologische Studien in der Entwicklungsphysiologie, die sich mit dem Schlaf-Wach-Verhalten von Kindern beschäftigen (KLEITMAN und ENGELMANN, 64, 1953; PARMELEE, 88, 1961; HALBERG, 31, 1963) erkannten die entwicklungsbedingten Veränderungen der Zeitstruktur, und HELLBRÜGGE (48, 1960; 49, 1965; 52, 1964) konnte zeigen, daß die Circadianrhythmik eine "Einschwingdauer" besitzt, d.h., daß die beim Neugeborenen beobachteten 23-25-Std.-Rhythmen eine Latenzzeit bis zur Synchronisation mit der exogenen 24-Std.-Periodik benötigen. Gleichermaßen überwiegt die Ultradianrhythmik in den ersten Lebenswochen, um mit der

Entwicklung der Circadiankomponente zurückgedrängt zu werden. Schon 1927 zeigte BÜHLER (11), daß sich die Schlafphasen im Laufe der Entwicklung verlängern und sich in die Nachtstunden verlagern.

Diese Idee wurde von unseren Ergebnissen bestätigt. Bei mehrfach behinderten Kindern mit schweren Epilepsieformen ist der durch das Alter verursachte Effekt auf das EEG merklich vermindert, wie aus 4.2.6 deutlich wird. Speziell betroffen ist die Entwicklung einer circadianen Rhythmuskomponente.

Bei der Betrachtung der Rhythmusveränderungen unserer Patienten im Licht der obigen Literatur zeigt sich, daß der Faktor "Epilepsie" die entwicklungsphysiologische Einschwingdauer scheinbar verlängert, der Circadianentwicklung entgegenwirkt und die ultradiane Rhythmik begünstigt, also im wesentlichen auch in diesem Aspekt die physiologischen Entwicklung antagonisiert. Je schwerer das epileptische Krankheitsbild, desto stärker zeigt sich dieser Effekt.

1980 demonstrierte LeWINN (75) einerseits die Einflüsse der circadianen Rhythmen im Hormon-, Wasser- und Elektrolythaushalt, im intrakraniellen- und Blutdruckverhalten auf die Pathogenese epileptischer Anfälle, andererseits zeigte er auch die Entstehung von Dysrhythmien (Schlaflosigkeit, Müdigkeit, Leistungsabfall) durch Epilepsie. SCHEVING (1974, 96) führte dies auf circadiane Veränderungen mit zellmorphologischem Substrat zurück.

Nun ist die Entwicklung eines Alpha-Rhythmus durch schwere Epilepsieformen am empfindlichsten gestört. Zieht man weiterhin in Betracht, daß die Entwicklung der Alpha-Aktivität auf thalamische Zentren (ANDERSEN, ANDERSON, 1968, 3) sowie cortico-corticale Bahnen (LOPES DA SILVA et al., 1973, 77) zurückzuführen ist, so läßt sich postulieren, daß die beobachteten Veränderungen im Alpha-Spektrum mit Zelluntergängen im Thalamus, bzw. in cortico-corticalen Bahnen einhergehen müssen.

5.3 Topische Phänomene

Die aus der Covarianzanalyse ermittelten Unterschiede der occipitalen und temporalen Ableitungen verdeutlichen die Zusammenhänge mit der topischen Organisation einzelner, das menschliche EEG bestimmender, Hirnfunktionen. So sind die das Schlaf-Wach-Verhalten bestimmenden Strukturen näher occipital gelegen (JOVANOVIĆ, 1973, 58), wodurch sich der vermehrte relative Circadiananteil in den Occipitalableitungen erklären läßt.

Da sich im Gyrus praecentralis die psychomotorischen Ursprungskerne und im Gyrus postcentralis die sensiblen Felder befinden, und somit der Temporalhirnbereich für viele Bewegungsaufgaben zuständig ist, sind die ultradianen Variationen mit Perioden zwischen 2 und 4 Std. möglicherweise korreliert mit entsprechenden Rhythmen (SCHEVING, 1974, 95) der Körperbewegungen.

5.4 Medikationsbedingte Dysrhythmien

Bei gleichem Krankheitsbild demonstrieren einige Kinder auffällige Differenzen im Frequenzprofil (z.B. A.-C.F. und N.K., Ableitungen 2 und 6, 4.1.2 und 4.1.6). Da die Hauptunterschiede in der Medikation der Patienten liegen, kann man davon ausgehen, daß die Wahl der Antikonvulsiva einerseits und das Medikationsschema andererseits als Einflußfaktoren angesehen werden können. Gestützt wird diese These durch die in Ableitung 5 (4.1.5) vorliegende Dysrhythmie mit stark vorherrschenden 12- und 8-Std.-Komponenten bei mangelhafter medikamentöser Einstellung. Die bisher bekannten Nebenwirkungen von Antikonvulsiva, die in 4.2.7 einleitend dargestellt sind, wurden von KUTT und LOUIS (1972, 70) beschrieben. Bereits bekannt ist die Tatsache, daß die Therapie mit Antikonvulsiva (so z.B. Clonazepam) zu Beta-

Überlagerungen im EEG führen kann (O'DONOHUE, 1979, 87). Dieses Phänomen läßt sich in den Ableitungen 1b (4.1.8), 8a (4.1.9), 9a (4.1.10) und vor allem nach Befundverschlechterung in Ableitung 8b (4.1.12) deutlich beobachten. Damit einhergehend zeigt die Zunahme der Beta-Aktivität bei diesen Patienten durch den achtstündigen Medikationszyklus eine prominente 8-Std.-Rhythmik in diesem EEG-Frequenzbereich. Umgekehrt lassen untherapierte BNS-Patienten (z.B. M.Ha., Ableitung 10a, 4.1.3) weder eine Beta-Überlagerung, noch eine ultradiane Periodik im 8-Std.-Bereich im EEG erkennen.

Die zusammenfassende Statistik verdeutlicht die Ergebnisse: Medikation mit Antikonvulsiva, in erster Linie mit Clonazepam, verursacht chronobiologische Dysrhythmien im EEG. Vor allem die Circadiankomponente ist reduziert, die ultradianen Rhythmen werden vorherrschend. Dies deckt sich mit Verhaltensbeobachtungen, die in der klinischen Routine oft erhoben wurden. Wie stark der Einfluß des Medikationsschemas ist, zeigt sich an der Prominenz der 8-Std.-Rhythmik der meist mit drei Einzeldosen Clonazepam pro Tag antikonvulsiv behandelten Kinder. Möglicherweise ließen sich Dyschronismen durch eine chronopharmakologisch adjustierte Medikation vermeiden (vgl. HALBERG, 1978, 35).

5.5 Klinische Implikationen

Die Ergebnisse dieser Studie werfen einige kritische Fragen auf, die die offensichtliche Bedeutung chronobiologischer Parameter in bezug auf Diagnosestellung, als auch auf Therapie und Abschätzung der Prognose epileptischer Krankheitsbilder unterstreichen. Dies könnte in der Neuropädiatrie in naher Zukunft einige Veränderungen induzieren.

So wird z.B. deutlich, daß die Entwicklung einer circadi-

anen Rhythmuskomponente eng mit dem Reifezustand des Gehirns verknüpft ist. Dieser Tatsache könnte in der zukünftigen Diagnostik in Form der Anfertigung eines 24-stündigen EEG-Rhythmusprofils Rechnung getragen werden, wodurch bei fraglichen Fällen die Beurteilung des Reifezustandes des kindlichen Gehirns erleichtert würde.

Durch die Ermittlung eines solchen circadianen Profils wäre ebenfalls die Einschätzung der Schwere, u.U. sogar der Form eines epileptischen Krankheitsbildes leichter möglich. Die Prognose könnte gleichermaßen besser abgeschätzt werden.

An dieser Stelle sei erwähnt, daß die Ergebnisse dieser Pilotstudie nicht die Möglichkeit beinhalten, eine quantitative Relation zwischen chronobiologischem Rhythmusspektrum und Schwere, bzw Prognose der Epilepsie, als auch dem Reifezustand des Gehirns herzustellen. Zur Ermittlung altersabhängiger Normwerte für den relativen Anteil circadianer und ultradianer Periodizität sind noch Studien mit einer großen Anzahl gesunder, unbehandelter Kinder verschiedener Altersstufen vonnöten. Solche Tabellen, die den prozentualen Anteil der verschiedenen Rhythmen aufschlüsseln, könnten den oben erwähnten Zwecken am besten dienlich sein.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Vierzehn 24-Stunden-EEG-Aufzeichnungen wurden bei neun epileptischen Kindern mit BNS- oder myoklonisch-astatischen Anfällen und einem gesunden Kind durchgeführt. Das Alter der Untersuchten lag zwischen 8 und 41 Monaten. Die Daten wurden sowohl auf Analog-, als auch auf Digitalband aufgezeichnet. Der gesamte EEG-Frequenzbereich (0,5-30 Hz) wurde in 10 Bänder aufgespalten, und die Frequenzhäufigkeit in den einzelnen Bändern wurde in 5-Minuten-Zeitintervallen gezählt. Diese "Spektren" wurden zunächst durch eine Fourier-Analyse, dann durch ein Serienschnittprogramm nach ultradianen und circadianen Veränderungen untersucht, welche grundlegende Schätzungen für kategorische Datenanalyse und lineare Rhythmometrie zum Ziel hatten. Die Ergebnisse wurden zunächst "makroskopisch" in Einzelstudien erhoben und "mikroskopisch" manifestiert. Die hier angedeuteten Einflußfaktoren (EEG-Frequenz, EEG-Kanalwahl, Alter, Epilepsie und Medikation) wurden in einem Covarianzanalysemodell quantifiziert.

Hierbei konnte gezeigt werden, daß die EEG-Frequenzbänder keine signifikanten Unterschiede in ihrem chronobiologischen Variationsmuster aufweisen. Die Untersuchung des Einflusses der EEG-Kanalwahl demonstrierte eine signifikant stärkere Circadianperiodik in der Occipitalableitung, verglichen mit dem Temporalkanal. Neben dem Anstieg der Circadianen Rhythmus-Amplitude nahm mit zunehmendem Alter die Ultradianrhythmik ab. Die relative Zunahme der 24-Std.-Komponente war am deutlichsten im Alpha-Frequenzband ausgeprägt.

Die Schwere des epileptischen Krankheitsbildes bedingt eine Abnahme im circadianen und eine entsprechende Zunahme im ultradianen Rhythmus-Bereich. Die Epilepsie wirkt also der Reifung des Rhythmusspektrums entgegen. Am stärksten war dies bei BNS-Anfallsleiden mit Hypsarrhythmie der Fall.

Die antiepileptische Behandlung beeinflusste das chronobiologische Rhythmusspektrum, abhängig von der Wahl des Antikonvulsivums. Während Phenobarbital den circadianen Rhythmusanteil eher verstärkte, erhöhte Clonazepam die relative Häufigkeit ultradianer Rhythmen zu Lasten der circadianen Periodik.

Abschließend wurden die mittels linearer Rhythmometrie analysierten chronobiologischen Perioden des Delta-Bandes dargestellt und mit dem Schlafverhalten verglichen. Die BNS-Patienten zeigten neben verminderten Circadiankomponenten eine Akrophasenverschiebung im Delta-Band, bei weitgehend gleichphasiger Schlafakrophase.

Die dargelegten Ergebnisse verdeutlichen den Gewinn, der durch eine chronobiologisch orientierten Diagnostik einerseits sowie durch einen chronotherapeutischen Ansatz andererseits der klinischen Neuropädiatrie zuteil werden kann.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) AICARDI J., CHEVRIE J.J., ROUSSELLE F.: Le syndrome spasmes flexion, agenesie calleuse, anomalies chorio-retiniennes. Archs.fr.Pediat. 26, 1103-1120, 1969.
- 2) ALLEE W.C. et al.: Principles of animal ecology. W.B. Saunders, Philadelphia, 1950.
- 3) ANDERSEN P., ANDERSSON S.A.: Physiological Basis of Alpha Rhythm. Appleton-Century-Crofts, New York, 1968, p.235.
- 4) ARBOGAST B., LUBANOVIC W., HALBERG F., CORNELISSEN G., BINGHAM C.: Chronobiologic serial sections of several orders. Chronobiologia 10, 59, 1983.
- 5) ARBOGAST B.: Methoden für die chronobiologische Analyse von Langzeit - Elektroenzephalogrammen und einige Anwendungen in der Pädiatrie. Diss.Univ.München, 1984.
- 6) ASCHOFF J.: Exogenous and endogenous components in circadian rhythms. Cold Spr.Harb.Symp.quant.Biol. 25, 11-28, 1960.
- 7) ASERINSKY E., KLEITMAN N.: A motility cycle in sleeping infants as manifested by ocular and gross bodily activity. J.Appl.Physiol. 8, 11-18, 1955.
- 8) BARTTER F.C., DELEA C.S., BAKER W., HALBERG F.: Chronobiology in the diagnosis and treatment of mesor-hypertension. Chronobiologia 3, 199-213, 1976.
- 9) BERGER H.: Über das Elektroenkephalogramm des Menschen. Arch.f.Psychiat. 87, 527-570, 1929.
- 10) BINGHAM C., ARBOGAST B., CORNELISSEN G., LEE J.-K., HALBERG F.: Inferential statistical methods for estimating and comparing cosinor parameters. Chronobiologia 9, 397, 1982.
- 11) BÜHLER C., HETZER H: Inventar der Verhaltensweisen des ersten Lebensjahres. G.Fischer Verl., Jena, 1927.
- 12) BUSSE M.: Über den Aufbau circametrischer Prozesse des Schlaf-Wach-Verhaltens bei zu früh- und reifgeborenen Kindern. Inaugural-Diss.Univ.München, 1971.
- 13) CASPERS H.: Über die Beziehungen zwischen Dendritenpotential und Gleichspannung in der Hirnrinde. Pflüglers

Arch.ges.Physiol. 269, 1957.

- 14) CASPERS H.: Die Entstehungsmechanismen des EEG. aus: Klin.Elektroenzephalographie, Janzen (ed.), R.Springer, Berlin 1961.
- 15) CHRISTIAN W.: Klinische Elektroenzephalographie - Thieme, 1982.
- 16) DEMENT W., KLEITMAN N.: Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming. Electroencephalogr. 9, 673, 1957.
- 17) DEPRINS J., CORNELISSEN G., HALBERG F.: Harmonic interpolation on equispaced series - Chronobiologia 4, 173, 1977.
- 18) DOOSE H. et al.: Ableitung und Beschreibung des kindlichen EEG. Desitin-Werk, Carl Klinke GmbH, 1967.
- 19) DUMMERMUTH G.: Elektroenzephalographie im Kindesalter - Einführung und Atlas. Thieme, Stuttgart, 1965, 3. Aufl., 1976.
- 20) EDITORIAL: Circadian Dysrhythmias. Lancet 1, 195, 1978a.
- 21) EMDE R., SWEDBERG J., SUZUKI B.: Human wakefulness and biological rhythms after birth. Arch.gen.Psychiatr. 32(6), 780-783, 1975.
- 22) FRIEDMANN E., PAMPIGLIONE G.: Prognostic implications of electroencephalographic findings of hypsarrhythmia in first year of life. Br.med.J. 4, 323-325, 1971.
- 23) FROMM G., CHAMOVITZ I.: Can children outgrow their seizures? Long-term follow-up of children with grand-mal seizures (Abstr.). Epilepsia 13, 350, 1972.
- 24) GASTAUT H.: Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. Epilepsia 10, Suppl. 2-21, 1969.
- 25) GASTAUT H., ROGER J., SOULAYROL R., PINSARD N.: L'encephalopathie myoclonique infantile avec hypsarrhythmie. Paris: Mason, 1964.
- 26) GASTAUT et al.: The Physiopathogenesis of the epilepsies. Springfield, Ill., Thomas, 1969.
- 27) GESELL A., ILG F.: Feeding behaviour of infants. A pedi-

atric approach to the mental hygiene of early life. Philadelphia, 1937.

- 28) GIBBS E.L., LORIMER F.M., GIBBS F.A.: Clinical correlates of exceeding fast activity in the electroencephalogram. Dis.nerv.syst. 11, 1950.
- 29) GIBBS F.A., GIBBS E.L.: Atlas of electroencephalography 2: Epilepsy, 2nd edn., Cambridge, Massachusetts, Addison-Wesley, 1952.
- 30) GIBBS F.A., GIBBS E.L., FLEMING M.M.: Diagnosis and prognosis of hypsarrhythmia and infantile spasms. Pediatrics 13, 66, 1954.
- 31) HALBERG F.: Periodicity analysis as a potential tool for biometeorologists. Int.J.Biometeor. 7, 167, 1963.
- 32) HALBERG F.: Organism as circadian systems; temporal analysis of their physiologic and pathologic responses, including injury and death. In: Walter Reed Army Institute of Research Symposium. Medical Aspects of Stress in the Military Climate. 4, 1964.
- 33) HALBERG F.: Physiologic considerations underlying rhythmometry with special reference to emotional illness. Symposium on Biological cycles and psychiatry. In: Symposium Bel-Air III, Geneve, Masson et Cie., 1969, pp.73-126.
- 34) HALBERG F.: Chronobiologie; rythmes et physiologie statistique. In: Theoretical Physics and Biology, M.Marais (ed), North-Holland, Amsterdam, 1969, pp.347-393.
- 35) HALBERG F.: The chronobiology of convulsive disorders with notes on drugs affecting the C.N.S. Totus Homo X (8), 20, 1978.
- 36) HALBERG F., DIFFLEY M., STEIN M., PANOFSKY H., ADKINS G.: Computer techniques in the study of biologic rhythms. Ann.N.Y.Acad.Sci.115, 695-720, 1964.
- 37) HALBERG F., FALLIERS J.: Variability of physiologic circadian crests in groups of children studied "transversely". The Journ.of Pediatrics 68 (5), 741, 1966
- 38) HALBERG F., REINBERG A.: Rythmes circadiens et rythmes de basses frequences en physiologie humaine. J.Physiol. (Paris) 59, 117-200, 1967.

- 39) HALBERG F., TONG Y.L., JOHNSON E.A.: Circadian system phase - an aspect of temporal morphology; procedures and illustrative examples. In: *The Cellular Aspects of Biorhythms*, H.v.Mayersbach (ed.), Springer-Verlag, Berlin, 1967, pp.20-48.
- 40) HALBERG F., KÜNKEL H.: Ansätze zu einer "mikroskopischen" Rhythmometrie in der Neurologie. *Fortschr.Med.* 86, 85, 1968.
- 41) HALBERG F., HALBERG E., MONTALBETTI N.: Premesse e sviluppi della cronofarmacologia. *Quad.med.quant.sperim.clin.contr.* 7, 5-34, 1969.
- 42) HALBERG F., JOHNSON E.A., NELSON W., RUNGE W., SOTHERN R.: Autorhythmometry procedures for physiologic self-measurements and their analysis. *Physiology Teacher* 1, 1-11, 1972.
- 43) HALBERG F., KATINAS G.S., CHIBA Y., GARCIA-SAINZ M., KOVACS T.G., KÜNKEL H., MONTALBETTI N., REINBERG A., SCHARF R., SIMPSON H.: Chronobiologic glossary of the International Society for the Study of Biologic Rhythms. *Int.J.Chronobiol.* 1, 31-63, 1973.
- 44) HALBERG F., CARANDENTE F., CORNELISSEN G., KATINAS G.S.: Glossary of Chronobiology. *Chronobiologia* 4, 1977.
- 45) HALBERG F., LEE J.-K., NELSON W.L.: Time-qualified reference intervals, chronodesms. *Experientia* 34, 713, 1980.
- 46) HALBERG F., HALBERG E.: Chronopharmacology and further steps toward chronotherapy. In: *Pharmacokinetic Basis for Drug Treatment*, L.Z.Benet et al. (eds.), Raven Press, New York, 1984, pp.221-248.
- 47) HECTOR M.L.: *Elektroenzephalographie*, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1979.
- 48) HELLBÜRGG T.: The development of circadian rhythms in infants. *Biol.Clocks*, Cold Spr.Harb.Symp.Quant.Biol. 25, 311, 1960.
- 49) HELLBÜRGG T.: Zeitliche Strukturen in der kindlichen Entwicklung. *M Schr.Kinderheilk.* 113, 252, 1965.
- 50) HELLBÜRGG T.: *Chronophysiologie des Kindes*. *Verh.Dtsch.Ges.Innere Med.* Bergmann-Verl., München, 1967. p.S 1

- 51) HELLBRÜGGE T.: Die ersten 365 Tage im Leben eines Kindes. Münchener TR-Verlagsunion, 1973.
- 52) HELLBRÜGGE T. et al.: Zum Verständnis der Periodikanalyse in der Medizin. Fortschr.Med. 85, 289, 1967.
- 53) HELLBRÜGGE T., EHRENGUT-LANGE J., RUTENFRANZ J., STEHR K.: Circadian periodicity of physiological functions in different stages of infancy and childhood. Ann.N.Y.Acad.Sci. 117, 361, 1964.
- 54) HELLBRÜGGE T., LAJOSI F., MENTRA D., SCHAMBERGER R., RAUTENSTRAUCH T.: Münchener Funktionelle Entwicklungsdiagnostik. Urban+Schwarzberg, 1978.
- 55) HOLOWACH J., THUSTON D., O'LEARY L.: Prognosis in childhood epilepsy: follow-up study of 148 cases in which therapy had been suspended after prolonged anticonvulsant control. New Engl.J.Med. 286, 169, 1972.
- 56) JEAUVONS P.M., BOWER B.D.: Infantile spasms. Clinics in Developmental Medicine, 15: Infantile spasms: A review of the literature and a study of 112 cases. London: Spastics Society and Heinemann, 1964, pp.55-63.
- 57) JEAUVONS P.M., BOWER B.D., DIMITRAKOUDI M.: Long-term prognosis of 150 cases of "West-syndrome". Epilepsia 14, 153-164, 1973.
- 58) JOVANOVIĆ U.J.: Die Natur des Schlafes, Verlag Fischer, Stuttgart, 1973.
- 59) JUNG R.: Neurophysiologische Untersuchungsmethoden II - das Elektroenzephalogramm (EEG), 1953.
- 60) JUNG R.: Diskussionsbeiträge in: R.Janzen, klin. Elektroenzephalographie, Springer, Berlin, 26, 83, 89, 1961.
- 61) JUNG R.: Hirnpotentialwellen, Neuronenentladungen und Gleichspannungsphänomene. Jenenser EEG-Symposium. 30 Jahre Elektroenzephalographie. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1963.
- 62) KLEITMAN N.: Sleep and wakefulness. Chicago Uni.Press, 1963.
- 63) KLEITMAN N.: Basic-rest-activity-cycle in relation to sleep and wakefulness. In: Sleep physiology and pathology, A.Kales (ed.), 1969, pp.33-48.

- 64) KLEITMAN N., ENGELMANN T.G.: Sleep characteristics of infants. *J.Appl.Physiol.* 6, 269-282, 1953.
- 65) KELLAWAY P., FROST Jr.J.D., CRAWLEY J.W.: Time modulation of spike-and-wave activity in generalized epilepsy. *Ann.Neurol.*, 491-500, 1980.
- 66) KORNMÜLLER A.E.: Zum Wesen der Epilepsie auf Grund einer Analyse des EEG. *Fortschr.neurol.Psychiat.* 26, 470, 1958.
- 67) KRISTT D.A.: Development of neuronal circuitry in cerebral cortex. In: *Infantile Spasms. Proceedings of the First European Regional Conference on Epilepsy*, London, Epilepsy International, 1976, p.7.
- 68) KUGLER J.: *Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis.* 1966.
- 69) KULENKAMPFF M., SCHWARTZMANN J.S., WILSON J.: Neurological complications of pertussis immunisation. *Arch.Dis.Child.* 49, 46-49, 1974.
- 70) KUTT H., LOUIS S.: Untowards effects of anticonvulsants. *New Engl.J.Med.* 286, 1316, 1972.
- 71) LACY J.R., PENRY J.K.: *Infantile spasms*, New York, Raven Press, 1976.
- 72) LAIDLAW J., RICHENS A.: *A textbook of epilepsy.* Edinburgh, New York, Longman, 1976.
- 73) LAKATUA D., HAUS E., GOLD E., HALBERG F.: Circadian rhythm of ACTH and growth hormone in human blood: Time relations to adrenocortical (blood and urinary) rhythms. *Chronobiology*, Igaku Shoin Ltd., Tokyo, 1974.
- 74) LENNOX W.G.: *Epilepsy and related disorders.* Boston Little Brown, 1960.
- 75) LeWINN E.B.: Physiological factors in childhood epilepsy. *Epilepsia* 21, 425-437, 1980.
- 76) LOMBROSO C.T., FEJERMAN N.: Benign myoclonus of early infancy. *Ann.Neurol.* 1, 138-343, 1977.
- 77) LOPES DA SILVA F.H., VAN LIEROP T.H.M.T., SCHRIJER C.F., VAN LEEUWEN W.: Organization of thalamic and cortical alpha rhythms: spectra and coherences. *Electroenceph.clin.Neurophys.* 35, 627-639, 1973.

- 78) MATTHES A.: Epilepsie. Thieme-Verlag Stuttgart, 1975.
- 79) MEIER-KOLL A.: Analisis automatico del electroencefalograma en pediatria. I Metodologia, II Aplicaciones clinicas. Arch.Pediat.Uruguay, 1978.
- 80) MEIER-KOLL A.: Nachweise endogener Rhythmen im Verhalten des Kindes. Habilitationsschrift Univ.München, 1979.
- 81) MEIER-KOLL A., HALL U., HELLWIG U., KOTT G., MEIER-KOLL V.: Biologische Rhythmen als Zeitstrukturen der postnatalen Entwicklung. EEG/EMG 9, 97, 1978.
- 82) MERLIS J.K.: Proposal for an international classification of the epilepsies, *Epilepsia* 11, 114-119, 1970.
- 83) MORATH M.: The four-hour feeding rhythm of the baby as a free running endogenously regulated rhythm. *Intern.J.Chronobiology* 2, 39-45, 1974.
- 84) NIEBLING H.-G.: Einführung in die Elektroenzephalographie. 2.Aufl.Springer, Berlin, 1980.
- 85) NIEDERMEYER E.: Compendium of the Epilepsies. Springfield Ill., Thomas, 1974.
- 86) O'DONOHUE N.V.: A 15-year follow-up of 100 children with infantile spasms. *Ir.J.Med.Sci.* 145, 138, 1976.
- 87) O'DONOHUE N.V.: Epilepsies of childhood. London-Boston, Butterworths, 1979.
- 88) PARMELEE A.M.: Sleep patterns in infancy, a study of one infant from birth to eight months of age. *Acta Pediat.* 50, 160, 1961.
- 89) PAMPIGLIONE G., MOYNAHAN E.J.: Tuberous sclerosis syndrome: clinical and EEG studies in 100 children. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiat.* 39, 666-673, 1976.
- 90) PIPPENGER C.E.: Antiepileptic drugs: quantitative analysis and interpretation. C.E.Pippenger, J.Kiffin Penry, Henn Kutt (eds.), New York, Raven Press, 1978.
- 91) PITTENDRIGH C.S.: Circadian rhythms and the circadian organization of living systems. *Cold Spr.Harb.Symp.Quant.Biol.* 25, 159-184, 1960.
- 92) PURPURA D.P., GRUNDFEST H.: Nature of dendritic potentials and synaptic mechanisms in cerebral cortex of cat.

J.Neurophysiol. 19, 573, 1956.

- 93) ROSS J.-J., JOHNSON L.C., WALTER R.D.: Spike and wave discharges during stages of sleep. Arch.Neurol. 14, 1966.
- 94) SATO S., DREIFUSS F.E., PENRY J.K.: The effect of sleep on spike-wave discharges in absence seizures. Neurology, 23, 1335-1345, 1973.
- 95) SCHEVING L., von MEYERSBACH H., PAULY J.: An overview of chronopharmacology. J.Eur.Toxicol. 7, 208, 1974.
- 96) SCHEVING L.E., PAULY J.E.: Chronopharmacology - its implication for clinical medicine. Ann.Rep.medicin.Chem., 251-260, 1976.
- 97) SCHEVING L.E., HAUS E., KÜHL J.F.W., PAULY J.E., HALBERG F., CARDOSO S.S.: Close reproduction by different laboratories of characteristics of circadian rhythms of l-β-D-arabinofuranosylcytosine tolerance by mice. Cancer Res. 36, 1133, 1976.
- 98) SCHEVING L.E., BURNS E.R., PAULY J.E.: Can chronobiology be ignored when considering the cancer problem? Proc.3rd Int.Symp.Detection and Prevention of Cancer, New York, M.Dekker, 1977.
- 99) SCHWARZER F.: Elektro-Enzephalographie; technische Grundlagen des EEG-Gerätes und Verstärker; Arch.f.techn.Messen 253, 25; 258, 147; 259, 169; 1957.
- 100) SMOLENSKY M., HALBERG F., SARGENT F.: Chronobiology of the life sequence. In: Advances in Climatic Physiology. S.Itoh, K Ogata and H. Yoshimura (eds.), Igaku Shoin Ltd., Tokyo, 1972, pp.281-318.
- 101) SOREL L., DUSAUCY-BAULOYE A.: A propos de 21 cas d'hypsarythmia de Gibbs: son traitement spectaculaire par l'ACTH. Acta neurol.psychiat.belg. 58, 130-140, 1958.
- 102) STERMAN M.B.: Power spectral analysis of EEG characteristics during sleep in epileptics, Epilepsia 22, 95-106, 1981.
- 103) STERMAN M.B., HOPPENBROUWERS T.: The development of sleep-waking and rest-activity patterns from fetus to adult in man. In: Brain development and behavior, M.B.Sterman, D.J.McGinty, A.M.Adinolfi (eds.),

N.Y.Acad.Press, 203-227, 1971.

- 104) STERN E., PARMELEE A.H., AKIYAMA Y., SCHULTZ M.A.,
WENNER W.H.: Sleep cycle characteristics in infants.
Pediatrics 43, 65-70, 1969.
- 105) STERN E., PARMELEE A.H., HARRIS M.: Sleep state periodicity
in prematures and young infants.
Developm.Psychobiology 6, 357-365, 1973.
- 106) TÖNNIES J.F.: Die physikalischen Grundlagen des EEG.
In: Klin.Elektroenzephalographie, R.Janzen (ed.),
Springer, Berlin, 1961, p.39.
- 107) WEST W.J.: On a peculiar form of infantile convulsions.
Lancet 1, 724-725, 1841.
- 108) COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE
INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY (DREYFUSS F.):
Proposal for revised clinical and EEG-classification
of epileptic seizures. Epilepsia 22, 489-501, 1981.
- 109) BEDINI R., DeFEO M.R., ORANO A., ROCCHI L: Effects of
 γ -globulin therapy in severely epileptic children.
Epilepsia 26(1), 98-102, 1985.

DANKSAGUNG

Die polygraphische Datensammlung wurde ausschließlich am Kinderzentrum München durchgeführt. Dem Direktor des Kinderzentrums, Herrn Prof. Dr.med. Dr.h.c. Theodor Hellbrügge, bin ich für die stetige Förderung der Studie zu großem Dank verpflichtet.

Meinen damaligen Kommilitonen Dr. Michael Hallek und Dr. Bernhard Kleiser danke ich für ihren Teamgeist, ohne den diese Arbeit undurchführbar gewesen wäre.

Ferner danke ich dem Betreuer der Studie, Dr. R. Schmid und stellvertretend für die Mitarbeiter des Kinderzentrums Dr. W. Schiel und A. Giebel.

Wiederholt erhielt ich wertvolle Ratschläge und hilfreiche Kritik von Herrn Prof. F. Halberg, durch den mein Studienjahr in den U.S.A. ermöglicht wurde. Ihm möchte ich an dieser Stelle herzlich danken.

Schließlich darf ein herzlicher Dank an meinen Bruder, Dr. Bernhard Arbogast, nicht fehlen, dessen tatkräftige Mit Hilfe auf dem Gebiet der statistischen Methodologie die Arbeit bedeutend vorangetrieben hat.

TABELLARISCHER LEBENS LAUF

31. 3. 1959	In Zweibrücken geboren
1966 - 1969	Besuch der Grundschule (Pestalozzi-Schule Zweibrücken)
1969 - 1978	Besuch des Staatlichen Herzog-Wolfgang-Gymnasiums Zweibrücken (Altsprachlich mit neusprachlichem Zweig). Fremdsprachen: Lateinisch, Englisch, Französisch.
16. 6. 1978	Ablegen der Reifeprüfung
1978 -1982	Studium der Medizin an der Universität des Saarlandes
30. 8. 1980	Ablegen der Ärztlichen Vorprüfung
16. 9. 1981	Ablegen des Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung
1982 - 1985	Studium der Medizin an der Technischen Universität München
13. 9. 1983	Ablegen des Zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung
1983 - 1984	Studium der Medizin und der Chronobiologie an der University of Minnesota, Mpls., und der Mayo Medical School, Rochester, Mn., U.S.A.
30. 4. 1985	Ablegen des Dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung
9. 5. 1985	Erteilung der Approbation als Arzt durch das Bayerische Innenministerium
seit 1985	Ausübung des Grundwehrdienstes im Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Bundeswehr, Garching-Hochbrück

